

DOCKET NO.: 258739US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Masaaki NAGASAWA, et al.
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HERewith
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/03996
INTERNATIONAL FILING DATE: March 28, 2003
FOR: 1-N-AMINOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

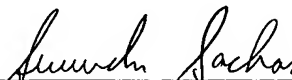
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-096143	29 March 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/03996. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2002年 3月29日

出 願 番 号
Application Number:

特願2002-096143

[ST.10/C]:

[JP2002-096143]

REC'D 23 MAY 2003

WIPO PCT

出 願 人
Applicant(s):

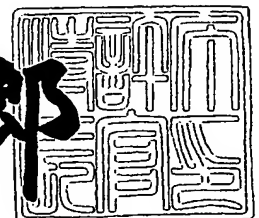
ゼリア新薬工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033427

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 PZ0209

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 長澤 正明

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 浅見 一保

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 西岡 裕康

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 三浦 直良

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 中村 英樹

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2 5 1 2 - 1 ゼリ
ア新薬工業株式会社中央研究所内

【氏名】 森田 仁

【特許出願人】

【識別番号】 000108339

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

【氏名又は名称】 ゼリア新薬工業株式会社

【代表者】 伊部 幸顕

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000712

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

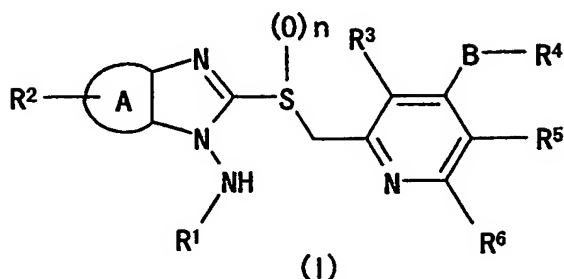
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式 (I)

【化1】



(式中、 R^1 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは低級アルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルオキシカルボニル基、ホルミル基、フェニル基又は水素原子を示し、 R^2 はヒドロキシ基若しくは低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アシル基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し、 R^3 、 R^5 、 R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、低級アルコキシ基又は水素原子を示し、 R^4 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基又はゲラニル基を示し、Aはベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を示し、Bは酸素原子又は硫黄原子を示し、nは0～2の整数を示す。)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物を含有する医薬。

【請求項3】 消化性潰瘍治療剤である請求項2記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、本発明は治療効果の個体差がなく、かつ安全性の高い消化性潰瘍治療剤又はヘリコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤として有用な1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

プロトンポンプ ($H^+/K^+-ATPase$) 阻害剤は、消化性潰瘍の最大の原因である胃酸の分泌を強力に抑制することから、消化性潰瘍治療剤として広く用いられている。そのようなプロトンポンプ阻害剤（以下、「既存のプロトンポンプ阻害剤」という。）としては、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール等が知られている（特開昭54-141783号、国際特許公開W094/27988号、特開昭61-50978号、同64-6270号、同61-2209号）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

近年、薬物動態の解析から、既存のプロトンポンプ阻害剤は、チトクロームP450 (CYP) の一分子種であるCYP2C19により主に代謝されることが知られるに至った (Clin.Pharmacokinet.,1996,Vol.31,p9-28、米国特許第5877192号、Aliment.Pharmacol.Ther.,2001,Vol.15, p793-803)。また、既存のプロトンポンプ阻害剤の多くは、チトクロームP450の他の分子種であるCYP1A2ファミリーを誘導することも知られている (Xenobiotica,1997,Vol.27,No.1,p1-9)。

【0004】

ヒトにおいては、CYP2C19には遺伝子多型があることが知られ、遺伝的にその活性が欠損しているプアメタボライザーと、活性を有するエクステンシブメタボライザーが存在するため、CYP2C19により代謝を受ける既存のプロトンポンプ阻害剤の常用量を服用した際には、プアメタボライザーにおいて示さ

れる有効性がエクステンシブメタボライザーにおいては十分に示されない場合があることが知られている (Ann. Intern. Med., 1998, Vol. 129, 1027-1030, Gastroenterology, 2001, Vol. 120, Suppl. 1., A-432, (# 2203)、Gastroenterology, 2001, Vol. 120, Suppl. 1., A-435, (# 2219))。従って、これらの薬剤のプアメタボライザーにおいて示される有効性を十分に発揮させるためには、エクステンシブメタボライザーに対してはより高い用量を服用させる必要があると考えられる。しかしながら、このような多量の投与はプアメタボライザーにおいては必要ではなく、副作用の発現率を高めることになる。

このような理由から、既存のプロトンポンプ阻害剤を服用する場合には、服用する人のCYP2C19遺伝子型の判別を行い、それに基づき各人に応じた、薬剤が有効に作用する投与量を設定することが有用であると考えられている (Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, Vol. 13, p453-458)。

【 0 0 0 5 】

また、先に挙げたように既存のプロトンポンプ阻害剤には、CYP1Aファミリーの酵素誘導を起こすものがある。これらが誘導された場合には、これらの酵素によって代謝されるテオフィリンやカフェイン等の薬剤の薬理作用の段階で消失してしまい、目的とする治療効果が得られないという薬物相互作用が生じる恐れがある (Eur. J. Clin. Pharmacol., 1995, Vol. 48, p391-395)。

【 0 0 0 6 】

また、いくつかの発癌前駆物質は体内に摂取された後にCYP1Aサブファミリーによって代謝されることにより活性化して発癌性を有するようになることが知られている。従って、CYP1Aファミリーを誘導するプロトンポンプ阻害剤を投与することによりCYP1Aファミリーが誘導された場合には、これらの発癌前駆物質の活性化が増大し、癌発生が増加する危険性も考えられている (Gastroenterology, 1990, Vol. 99, p737-747)。

【 0 0 0 7 】

これらの要因から、CYP2C19の酵素活性に影響されることなく、どの人も同量の投薬量で適切な治療効果を享受でき、またCYP1Aファミリーを誘導しないためこれらの酵素活性の増加に起因する薬物相互作用及び癌の誘発の危険

性が低いプロトンポンプ阻害剤が望まれている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

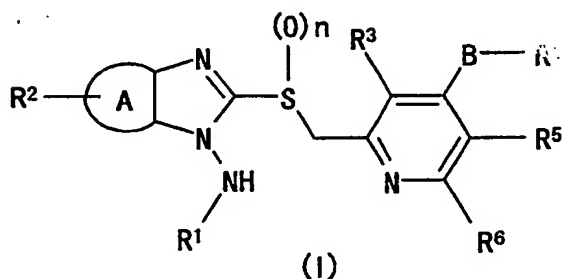
そこで本発明者は、数多くの化合物を合成し、それらのプロトンポンプ阻害作用、CYP2C19活性阻害能及びCYP1A2誘導能のすべてを指標とする総合的なスクリーニングを新たに考案し実施したところ、1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩が、優れたプロトンポンプ阻害作用を有し、CYP2C19による代謝が低く、かつCYP1A2誘導能が低いことから、治療効果の個体差が少なく、かつ安全性の高い消化性潰瘍治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は、次の式(I)

【0010】

【化2】



【0011】

(式中、 R^1 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは低級アルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、フェニル基又は水素原子を示し、 R^2 はヒドロキシ基若しくは低級アルコキシカルボニル基が置換していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子が置換していてもよい低級アシル基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を

示し、 R^3 、 R^5 、 R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、低級アルコキシ基又は水素原子を示し、 R^4 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基又はゲラニル基を示し、Aはベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を示し、Bは酸素原子又は硫黄原子を示し、nは0～2の整数を示す。)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

【0012】

また、本発明は上記式(I)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩を含有する医薬を提供するものである。

【0013】

本発明において、「低級」とは炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状の炭素鎖を意味する。

【0014】

したがって、「低級アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルキル基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキル基である。

【0015】

「低級アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロブトキシ基、ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-メチル-1-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルコキシ基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルコキシ基である。

【0016】

「低級アルケニル基」とは、二重結合を1乃至3個有する、炭素数2～6の直鎖、分枝状又は環状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、イソブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、シクロペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、シクロヘキセニル基、1, 3-ブタジエニル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルケニル基は、二重結合を1個有する、炭素数2～4のアルケニル基である。

【0017】

「低級アシル基」としては、炭素数2～6のアシル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピ

パロイル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アシル基は炭素数2～5のアルキルカルボニル基である。

【0018】

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記「低級アルコキシ基」にカルボニル基が結合してなる基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、シクロブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、1-エチルブトキシカルボニル基、2-エチルブトキシカルボニル基、1,1-ジメチルブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルブトキシカルボニル基、1,3-ジメチルブトキシカルボニル基、2,2-ジメチルブトキシカルボニル基、2,3-ジメチルブトキシカルボニル基、3,3-ジメチルブトキシカルボニル基、1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル基、1,1,2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1,2,2-トリメチルプロポキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルコキシカルボニル基は炭素数2～5のアルコキシカルボニル基である。

【0019】

「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子1又は2個が前記「低級アルキル基」に置換されてなる基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、

シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、エチルブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、エチルペンチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基、プロピルイソプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノ基、プロピルイソブチルアミノ基、プロピルペンチルアミノ基、プロピルヘキシルアミノ基、イソプロピルブチルアミノ基、イソプロピルイソブチルアミノ基、イソプロピルペンチルアミノ基、イソプロピルヘキシルアミノ基、ブチルイソブチルアミノ基、ブチルペンチルアミノ基、ブチルヘキシルアミノ基、イソブチルペンチルアミノ基、イソブチルヘキシルアミノ基、ペンチルヘキシルアミノ基等が挙げられる。このうち、より好ましい低級アルキルアミノ基は炭素数1から7のアルキルアミノ基である。

【0020】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、このうち、より好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。

【0021】

また、「ヒドロキシフェニル基」とは、フェニル基にヒドロキシ基が1個置換してなる基を意味し、例えばo-ヒドロキシフェニル基（2-ヒドロキシフェニル基、6-ヒドロキシフェニル基）、m-ヒドロキシフェニル基（3-ヒドロキシフェニル基、5-ヒドロキシフェニル基）、p-ヒドロキシフェニル基（4-ヒドロキシフェニル基）が挙げられる。

【0022】

本発明化合物（I）の塩としては、薬学的に許容できる塩であれば特に制限さ

れないが、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、テトラフルオロホウ酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩等が挙げられる。

【0023】

本発明の1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体(I)においては、 R^1 が、無置換の低級アルキル基、ハロゲン原子が3個置換している低級アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基若しくはヒドロキシフェニル基が1個置換している低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基が1個置換している低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基を1個有する低級アルキル基、低級アルケニル基、アリル基、フェニル基であり、 R^2 がヒドロキシ基若しくは低級アルコキシカルボニル基が1個置換する低級アルキル基、ハロゲン原子が2個置換する低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子であり、 R^3 、 R^5 、 R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、低級アルコキシ基又は水素原子であり、 R^4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基又はゲラニル基であり、Aがベンゼン環であり、Bが酸素原子であり、nが1である化合物が好ましく、特に、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ヘキシル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-フェネチル基、ベンジル基、アリル基、p-ヒドロキシベンジル基、2-ヒドロキシ-2-フェネチル基、2-ジメチルアミノエチル基、メトキシカルボニルメチル基、フェニル基であり、 R^2 がメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメチル基、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基

又は水素原子であり、 R^3 がメチル基、メトキシ基又は水素原子であり、 R^4 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシル基、オクチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル基、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、ゲラニル基であり、 R^5 がメチル基又は水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、Aがベンゼン環であり、Bが酸素原子であり、nが1である化合物が好ましい。

【0024】

本発明化合物には、立体異性体が存在し得るが、本発明にはその光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマーのいずれも含まれる。また、本発明化合物には、水和物に代表される溶媒和物も含まれる。

【0025】

【発明の実施の形態】

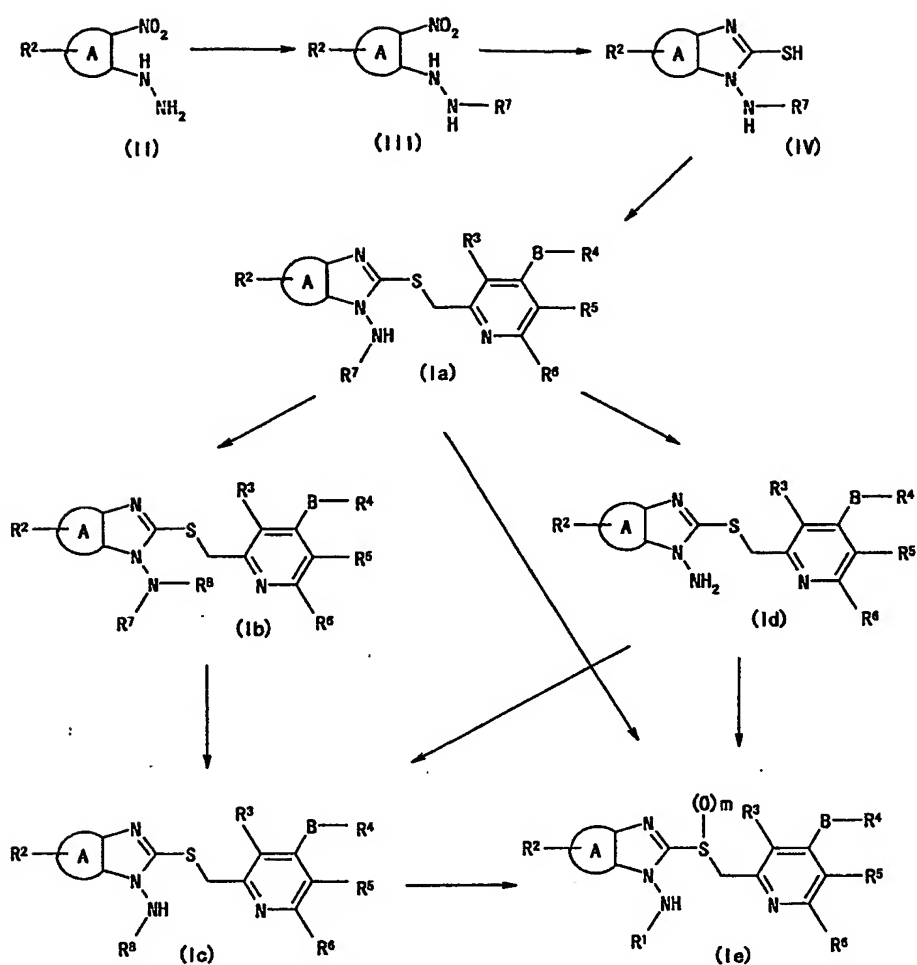
本発明化合物は、例えば次に示す方法により製造することができる。

【0026】

製造法1

【0027】

【化 3】



【0028】

(式中、 R^7 はベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基を示し、 R^8 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは低級アルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基又はフェニル基を示し、 m は1又は2の整数を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A及びBは前記と同意義を示す。)

【0029】

すなわち、ヒドラジン類 (II) の末端アミノ基にベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基を付加し (III) としたのち、ニトロ基を還元し、次いで二硫化炭素と塩基の存在下、又は二硫化炭素と塩基と溶媒の複合体の存在下で反応させることにより、メルカプトイミダゾール類 (IV) が得られる。反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられ、溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が用いられる。また、二硫化炭素と塩基と溶媒の複合体としては、二硫化炭素、エタノール、水酸化カリウムからなる複合体 (例えばポタシウムエチルキサンテート等) が挙げられる。反応は、室温～還流温度で1～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

【0030】

続いて、メルカプトイミダゾール類 (IV) と2-クロロメチルピリジン類とを塩基の存在下に反応させることにより、イミダゾール環の1-N位にベンジルオキシカルボニルアミノ基又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基を有する本発明化合物 (I a) が得られる。反応に用いられる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられ、溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類又はこれらの含水アルコール類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が用いられる。反応は室温～還流温度で1～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

【0031】

本発明化合物 (I a) は、還元的アルキル化反応により、(I d) を経て別の本発明化合物 (I c) に導くことができる。反応は、(I a) のベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基をエーテル類、アルコール類、含水アルコール類等の溶媒中で、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸や、塩基を用いるか、接触還元反応を用いて脱保護し、(I d) とした後、酸触媒の存在下に (I d) をホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等のアルデヒド類又はアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類と反応させ、さらに還元剤で還元することにより行われる。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコ

ール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、又はそれらの含水溶媒が挙げられ、酸触媒としては塩酸等が、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が用いられる。反応は0℃～60℃の範囲で行うことができる。

【0032】

本発明化合物（I a）は、必要に応じて1-N位のアミノ基への置換反応を行い、続いてベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基の脱保護を行うことにより、本発明化合物（I c）に導くことができる。置換反応としては、公知のアルキル化反応が挙げられ、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下で対応するアルキルハライド類を反応させることにより行われる。反応は通常、室温～60℃の範囲で行われる。

さらに、本発明化合物（I a）は先に1-N位のアミノ基への置換反応を行って（I b）とした後、ベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基の脱保護を行うことにより、本発明化合物（I c）に導くこともできる。

【0033】

上記で得られた本発明化合物（I a、I c又はI d）にさらに酸化反応を行うことにより、別の本発明化合物（I e）に導くことができる。酸化反応は、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、クメンヒドロペルオキシド、tert-ブトキシペルオキシド、過酸化水素水等の過酸化アルコール、OXONE（デュポン社製）等を用いることができる。酸化反応は、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、0～50℃の温度で10分～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

光学活性体の本発明化合物を得る場合は、N', N'-ジイソプロピルエチルアミン、チタンテトライソプロポキシド、光学活性な酒石酸エステル類（所望の光学活性体を得るために適宜L-（+）体又はD-（-）体を選択）を用いて過酸化アルコールによる酸化を行うことにより（シャープレス酸化）所望の光学活

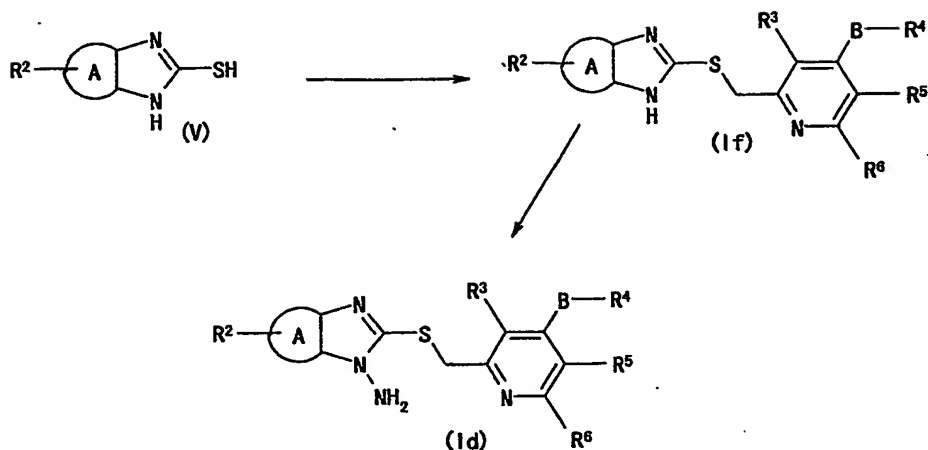
性体の本発明化合物が得られる。

【0034】

製造法 2

【0035】

【化 4】



【0036】

(式中、R⁴、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A及びBは前記と同意義を示す。)

【0037】

即ち、メルカプトイミダゾール体 (V) と 2-クロロメチルピリジン類とを塩基の存在下に反応させることにより、本発明化合物 (If) が得られる。反応は前記メルカプトイミダゾール類 (IV) と 2-クロロメチルピリジン類との反応に準じて行う。また、(If) は N-tert-ブトキシカルボニル-3-(4-シアノフェニル) オキサジリジンと反応させ、次いで常法の加溶媒分解を行うことにより、イミダゾール環の 1-N 位にアミノ基を有する本発明化合物 (Id) に導くことができる。反応は、公知の方法 (J.Org.Chem., 58, 4791 (1993) 又は Tetrahedron Lett., 36, 1439 (1995)) に準じて行う。

【0038】

上記で得られた本発明化合物 (Id) はさらに酸化反応を行うことにより、別の本発明化合物 (Ie) に導くことができる。酸化反応は前記と同様にして行われる。光学活性体の本発明化合物を得る場合も前記と同様の操作を行う。

【 0 0 3 9 】

上記 (I a)、(I c)、(I d)、(I e) 又はそれらの光学活性体として得られた本発明化合物は、常法に従い、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、テトラフルオロホウ酸等の無機酸や、酢酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸や、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリを用いて所望の塩とすることができる。

【 0 0 4 0 】

本発明化合物 (I) は、優れたプロトンポンプ阻害作用及び胃酸分泌抑制作用を有するとともに、ヒト CYP2C19 による代謝が低く、かつ CYP1A2 誘導能が低いという特性を有する。従って、本発明化合物 (I) は、CYP2C19 活性の個体差に基づく治療効果の個体差が少ないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1A2 誘導による薬物相互作用及び癌誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療剤として有用である。

また、本発明化合物 (I) はヘリコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤としても有用である。

【 0 0 4 1 】

本発明化合物 (I) を消化性潰瘍治療剤として投与する場合、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、潰瘍の種類などにより異なるが、通常1日当たり約 0.01～200 mg/kg、好ましくは 0.05～50 mg/kg、さらに好ましくは 0.1～10 mg/kg を1日1～数回に分けて投与する。

製剤化にあたっては通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により

錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハツカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの経口用固形製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタクリレートポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができる。また、これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

【0042】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

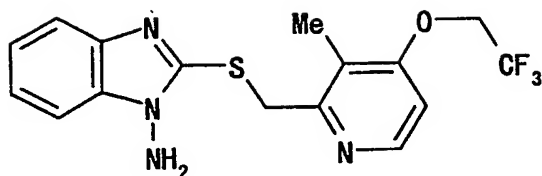
【0043】

参考例1

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0044】

【化5】



【0045】

工程1

1, 2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)ニトロベンゼンの合成

【0046】

2-ニトロフェニルヒドラジン15gを1, 4-ジオキサン150mlに溶解し、氷冷下 ジtert-ブチルジカーボネート7.8g、水50ml及び炭酸カリウム17.6gを加え30分間攪拌し、次いで室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重碳酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製して、標記化合物19.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47(9H,s), 6.37(1H,bs), 6.84-7.55(3H,m), 8.18(1H,d), 8.92(1H,s)

【0047】

工程2

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

【0048】

1, 2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)ニトロベンゼン25gをエタノール200mlに溶解し、10%パラジウム炭素2.5gを加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この液をセライトで濾過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、エタノール150ml、水80ml、二硫化炭素40ml及び水酸化

カリウム 6.8 g を混合し室温で 30 分間攪拌して得た混合液に加え、3 時間加熱還流した。反応液に酢酸を加え pH 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 23.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53(9H, s), 7.15-7.26(5H, m), 9.72(1H, bs).

【0049】

工程 3

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0050】

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-メルカプトベンズイミダゾール 6 g をエタノール 700 ml に懸濁し、2-クロロメチル-3-メチル-4-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩 78.7 g、水酸化ナトリウム 24.0 g を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物 117.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(9H, bs), 2.33(3H, s), 4.38(2H, q), 4.69(2H, s), 6.63(1H, d), 7.19-7.26(3H, m), 7.56-7.59(1H, m), 8.09(1H, bs), 8.32(1H, d)

融点 : 153-155℃

【0051】

工程 4

1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0052】

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-[[4-(2, 2,

2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール108.6gに4N塩酸-ジオキサン溶液700mlを加え、60℃で30分間攪拌し、次いで室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物68.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34(3H,s), 4.38(2H,q), 4.74(2H,s), 4.76(2H,s), 6.63(1H,d), 7.17-7.38(3H,m), 7.63-7.67(1H,m), 8.33(1H,d)

融点: 134-135℃

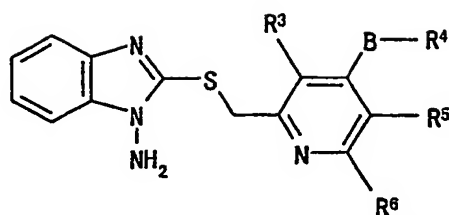
【0053】

以下、参考例1の工程3において2-クロロメチル-3-メチル-4-(2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩の代わりに対応するクロル化合物を用いて同様の操作を行い、次いで工程4の操作を行うことにより、表1に示す参考例2~38の化合物を得た。

【0054】

【表 1】

表 1



参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
2	CH ₃	CH ₃	H	H	O
3	H	CH ₃	CH ₃	H	O
4	H	CF ₃ CH ₂ -	CH ₃	H	O
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O
6	H	CH ₃	H	CH ₃	O
7	H	CF ₃ CH ₂ -	H	CH ₃	O
8	H	CH ₃	H	H	O
9	H	CF ₃ CH ₂ -	H	H	O
10	CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H	H	O
11	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	H	O
12	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	O
13	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
14	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	H	O
15	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	H	H	O
16	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	H		O
17	CH ₃	C ₃ F ₇ CH ₂ -	H		O
18	H	C ₃ F ₇ CH ₂ -	H		O
19	CH ₃	geranyl	H	H	O
20	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	H	H	O
21	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -	H	H	O
22	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
23	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
24	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
25	CH ₃ O	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
26	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
27	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
28	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	O
29	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃	H	O
30	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃	H	O
31	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	O
32	CH ₃ O	CH ₃	H	H	O
33	CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H	H	S
34	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H	H	S
35	CH ₃	(2-furyl)-CH ₂ -	H	H	S
36	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	S
37	CH ₃	(morpholino)-(CH ₂) ₂ -	H	H	S
38	H	(2-furyl)-CH ₂ -	CH ₃	H	S

【0055】

物理化学的データ

【0056】

参考例 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29(3H,s), 3.86(3H,s), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.69(1H,d), 7.17-7.24(2H,m), 7.34-7.39(1H,m), 7.62-7.68(1H,m), 8.31(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3289, 3135, 1572, 1435, 1298, 1271, 1092; MS (FAB, MH^+) : 301; 融点 : 179-182°C

【0057】

参考例 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12(3H,s), 3.77(3H,s), 4.63(2H,s), 4.66(2H,s), 7.01(1H,s), 7.18-7.37(3H,m), 7.61-7.66(1H,m), 8.17(1H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3119, 1599, 1435, 1317, 1155, 1039; MS (FAB, MH^+) : 301; 融点 : 153-155°C

【0058】

参考例 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17(3H,s), 4.26(2H,q), 4.61(2H,s), 4.62(2H,s), 7.06(1H,s), 7.19-7.36(3H,m), 7.60-7.66(1H,m), 8.25(1H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3346, 1601, 1269, 1161, 1072; MS (FAB, MH^+) : 369; 融点 : 183-184°C

【0059】

参考例 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24(3H,s), 2.35(3H,s), 3.74(3H,s), 4.73(4H,s), 7.20-7.39(3H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.20(1H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3273, 1591, 1439, 1265, 1072; MS (FAB, MH^+) : 315; 融点 : 116-118°C

【0060】

参考例 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48(3H,s), 3.74(3H,s), 4.59(2H,s), 4.71(2H,s), 6.55(1H,d), 6.88(1H,d), 7.18-7.37(3H,m), 7.63-7.66(1H,m); IR (KBr, cm^{-1}) : 3191, 1601, 1441, 1338, 1153, 1059; MS (FAB, MH^+) : 301; 融点 : 96-98°C

【0061】

参考例 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50(3H,s), 4.26(2H,q), 4.60(2H,s), 4.66(2H,s), 6.60(1H,d), 6.96(1H,d), 7.21-7.36(3H,m), 7.61-7.67(1H,m); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3323, 1603, 1435, 1290, 1170; MS (FAB, MH^+) : 369; 融点 : 120-122°C

【 0 0 6 2 】

参考例 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78(3H,s), 4.65(2H,s), 4.67(2H,s), 6.69(1H,dd), 7.06(1H,d), 7.18-7.36(3H,m), 7.63-7.66(1H,m), 8.36(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3107, 1593, 1317, 1032; MS (FAB, MH^+) : 287; 融点 : 111-112°C

【 0 0 6 3 】

参考例 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30(2H,q), 4.64(2H,s), 4.66(2H,s), 6.76(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.21-7.36(3H,m), 7.62-7.66(1H,m), 8.43(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3333, 1599, 1439, 1292, 1184, 1084; MS (FAB, MH^+) : 355; 融点 : 118-120°C

【 0 0 6 4 】

参考例 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45(3H,t), 2.29(3H,s), 4.07(2H,q), 4.75(4H,s), 6.66(1H,d), 7.17-7.39(3H,m), 7.63-7.69(1H,m), 8.28(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 1576, 1433, 1392, 1302, 1273, 1080; MS (FAB, MH^+) : 315; 融点 : 132-133°C

【 0 0 6 5 】

参考例 11

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(3H,t), 1.81-1.88(2H,m), 2.29(3H,s), 3.96(2H,t), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.67(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.64-7.68(1H,m), 8.29(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 1585, 1489, 1385, 1298, 1269, 1084; MS (FAB, MH^+) : 329; 融点 : 100-101°C

【 0 0 6 6 】

参考例 12

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36(6H,d), 2.26(3H,s), 4.56-4.65(1H,m), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.66(1H,d), 7.19-7.39(3H,m), 7.63-7.68(1H,m), 8.26(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 1576, 1442, 1387, 1298, 1271, 1115; MS (FAB, MH^+) : 329; 融点

: 117-119°C

【 0 0 6 7 】

参考例 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99(3H,t), 1.44-1.86(4H,m), 2.29(3H,s), 4.00(2H,t), 4.74(4H,s), 6.67(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.63-7.69(1H,m), 8.28(1H,d); I R (KBr, cm^{-1}) : 1576, 1460, 1435, 1296, 1278, 1086; M S (FAB, MH^+) : 343; 融点 : 102-103°C

【 0 0 6 8 】

参考例 1 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04(6H,d), 2.06-2.18(1H,m), 2.30(3H,s), 3.76(2H,d), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.65(1H,d), 7.18-7.38(3H,m), 7.62-7.68(1H,m), 8.28(1H,d); I R (KBr, cm^{-1}) : 1580, 1437, 1385, 1298, 1271, 1091; M S (FAB, MH^+) : 343; 融点 : 114-116°C

【 0 0 6 9 】

参考例 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91(3H,t), 1.31-1.47(6H,m), 1.76-1.87(2H,m), 2.29(3H,s), 3.99(2H,t), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.67(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.63-7.68(1H,m), 8.28(1H,d); I R (KBr, cm^{-1}) : 1578, 1433, 1381, 1294, 1273, 1086; M S (FAB, MH^+) : 371; 融点 : 98-100°C

【 0 0 7 0 】

参考例 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89(3H,t), 1.26-1.47(10H,m), 1.76-1.87(2H,m), 2.29(3H,s), 3.99(2H,t), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 6.67(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.64-7.68(1H,m), 8.28(1H,d); I R (KBr, cm^{-1}) : 1578, 1464, 1433, 1311, 1275, 1088; M S (FAB, MH^+) : 399; 融点 : 97-98°C

【 0 0 7 1 】

参考例 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25(3H,s), 4.88(2H,s), 5.01(2H,t), 6.01(2H,s), 7.10-7.21(3H,m), 7.38(1H,d), 7.51(1H,d), 8.33(1H,d); I R (KBr, cm^{-1}) : 3341, 1

578,1298; MS (FAB, MH^+) : 469; 融点: 120-121°C

【 0 0 7 2 】

参考例 1 8

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 4.37-4.47(2H,m), 4.66(4H,s), 6.75(1H,dd), 7.19-7.36(4H,m), 7.59-7.65(1H,m), 8.43(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3325, 1574, 1439, 1306, 1238, 1120; MS (FAB, MH^+) : 455; 融点: 92-93°C

【 0 0 7 3 】

参考例 1 9

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.61(3H,t), 1.67(3H,s), 1.73(3H,s), 2.06-2.12(4H,m), 2.29(3H,s), 4.59(2H,d), 4.74(2H,s), 4.75(2H,s), 5.06-5.08(1H,m), 5.44(1H,dd), 6.67(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.63-7.67(1H,m), 8.28(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1579, 1444, 1396, 1298, 1273, 1088; MS (FAB, MH^+) : 423; 融点: 84-85°C

【 0 0 7 4 】

参考例 2 0

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.03-2.13(2H,m), 2.29(3H,s), 3.36(3H,s), 3.54(2H,t), 4.10(2H,t), 4.75(4H,s), 6.70(1H,d), 7.20-7.39(3H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.29(1H,d); MS (FAB, MH^+) : 358

【 0 0 7 5 】

参考例 2 1

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26(3H,s), 3.70-3.80(2H,m), 4.09(2H,t), 4.65(2H,s), 4.82-4.92(1H,m), 5.98(2H,s), 6.97(1H,d), 7.12-7.19(2H,m), 7.36-7.52(2H,m), 8.25(1H,d)

【 0 0 7 6 】

参考例 2 2

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.31(3H,s), 3.97(2H,q), 4.01-4.05(2H,m), 4.17-4.20(2H,m), 4.74(2H,s), 4.76(2H,s), 6.68(1H,d), 7.21-7.36(3H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.31(1H,d); MS (EI, M^+) : 428

光学活性体: (+) 体の $[\alpha]_D = +82$ ($c=0.33, \text{CHCl}_3$); (-) 体の $[\alpha]_D = -77$ ($c=0.32, \text{CHCl}_3$)

【 0 0 7 7 】

参考例 2 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94(2H,q), 3.95(3H,s), 4.02-4.05(2H,m), 4.21-4.24(2H,m), 4.76(2H,s), 4.77(2H,s), 6.76(1H,d), 7.20-7.36(3H,m), 7.64-7.70(1H,m), 8.19(1H,d) ; MS (EI, M^+) : 444

光学活性体 : (+) 体の $[\alpha]_D = +55$ ($c=0.27, \text{CHCl}_3$) ; (-) 体の $[\alpha]_D = -56$ ($c=0.26, \text{CHCl}_3$)

【 0 0 7 8 】

参考例 2 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.38(4H,m), 2.30(3H,s), 4.06(2H,t), 4.74(2H,s), 4.76(2H,s), 6.65(1H,d), 7.21-7.39(3H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.30(1H,d)

【 0 0 7 9 】

参考例 2 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.39(4H,m), 2.31(3H,s), 4.11(2H,t), 4.76(2H,s), 4.77(2H,s), 6.74(1H,d), 7.18-7.39(3H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.19(1H,d) ; MS (EI, M^+) : 428

光学活性体 : (+) 体の $[\alpha]_D = +60$ ($c=0.29, \text{CHCl}_3$) ; (-) 体の $[\alpha]_D = -63$ ($c=0.31, \text{CHCl}_3$)

【 0 0 8 0 】

参考例 2 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89(2H,q), 3.92-3.96(2H,m), 4.10-4.13(2H,m), 4.65(2H,s), 4.66(2H,s), 6.71(1H,dd), 7.07(1H,d), 7.21-7.37(3H,m), 7.63-7.66(1H,m), 8.38(1H,d)

【 0 0 8 1 】

参考例 2 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01-2.32(4H,m), 3.98(2H,t), 4.64(2H,s), 4.65(2H,s), 6.68(1H,dd), 7.04(1H,d), 7.22-7.36(3H,m), 7.63-7.67(1H,m), 8.37(1H,d)

【 0 0 8 2 】

参考例 2 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14(3H,s), 3.89(2H,q), 3.92-3.96(2H,m), 4.07-4.09(2H,m), 4.61(2H,s), 4.64(2H,s), 7.00(1H,s), 7.21-7.38(3H,m), 7.60-7.64(1H,m), 8.20(1H,s)

【 0 0 8 3 】

参考例 2 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99-2.25(4H,m), 2.12(3H,s), 3.96(2H,t), 4.61(2H,s), 4.63(2H,s), 6.97(1H,s), 7.21-7.38(3H,m), 7.62-7.66(1H,m), 8.20(1H,s)

【 0 0 8 4 】

参考例 3 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01-2.45(4H,m), 2.22(3H,s), 2.33(3H,s), 3.83(2H,t), 4.72(2H,s), 4.73(2H,s), 7.21-7.35(3H,m), 7.62-7.64(1H,m), 8.21(1H,s)

【 0 0 8 5 】

参考例 3 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24(3H,s), 2.36(3H,s), 3.91-4.01(6H,m), 4.72(2H,s), 4.73(2H,s), 7.20-7.35(3H,m), 7.62-7.65(1H,m), 8.21(1H,s)

【 0 0 8 6 】

参考例 3 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41(3H,t), 2.39(3H,s), 2.98(2H,q), 4.74(2H,bs), 4.79(2H,s), 6.99(1H,d), 7.19-7.67(4H,m), 8.25(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1566, 1439, 1275; MS (EI, M^+) : 330; 融点 : 92-96°C

【 0 0 8 7 】

参考例 3 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49(3H,s), 3.56(2H,q), 4.71(2H,s), 4.81(2H,s), 7.11(1H,d), 7.21-7.38(3H,m), 7.62-7.68(1H,m), 8.33(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3350, 1620, 1309, 1271, 1180, 1080; MS (FAB, MH^+) : 385; 融点 : 138-139°C

【 0 0 8 8 】

参考例 3 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40(3H,s), 4.19(2H,s), 4.71(2H,s), 4.79(2H,s), 6.26-6.33(2H,m), 7.09(1H,d), 7.19-7.38(4H,m), 7.64-7.67(1H,m), 8.27(1H,d); IR

(KBr, cm^{-1}) : 3649, 1560, 1435, 1269, 1008 ; M S (EI, M^+) : 382 ; 融点 : 143-146 $^{\circ}\text{C}$

【 0 0 8 9 】

参考例 3 5

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.97(3H, t), 1.48-1.75(4H, m), 2.39(3H, s), 2.94(2H, t), 4.72(2H, s), 4.79(2H, s), 6.98(1H, d), 7.19-7.38(3H, m), 7.64-7.67(1H, m), 8.26(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1560, 1430, 1340, 1271 ; M S (EI, M^+) : 358 ; 融点 : 134-135 $^{\circ}\text{C}$

【 0 0 9 0 】

参考例 3 6

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.41(3H, s), 2.50-2.54(4H, m), 2.67-2.73(2H, m), 3.07-3.12(2H, m), 3.72-3.75(4H, m), 4.73(2H, s), 4.79(2H, s), 7.01(1H, d), 7.19-7.39(3H, m), 7.62-7.68(1H, m), 8.27(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3339, 1560, 1437, 1273, 1109 ; M S (EI, M^+) : 415 ; 融点 : 92-93 $^{\circ}\text{C}$

【 0 0 9 1 】

参考例 3 7

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.19(3H, s), 4.09(2H, s), 4.62(2H, s), 4.63(2H, s), 6.23-6.28(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.31-7.37(2H, m), 7.49(1H, s), 7.61-7.66(1H, m), 8.18(1H, s) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3330, 1575, 1432, 1270, 1090 ; M S (FAB, MH^+) : 383 ; 融点 : 129-132 $^{\circ}\text{C}$

【 0 0 9 2 】

参考例 3 8

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.90(6H, s), 4.76(2H, s), 4.80(2H, s), 6.77(1H, d), 7.17-7.38(3H, m), 7.63-7.67(1H, m), 8.19(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1583, 1439, 1304, 1271, 1064, 1003 ; M S (FAB, MH^+) : 317 ; 融点 : 147-148 $^{\circ}\text{C}$

【 0 0 9 3 】

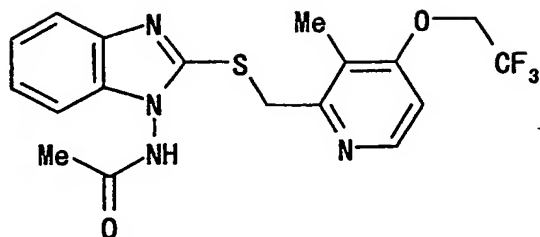
参考例 3 9

1 - (N-アセチルアミノ) - 2 - [[4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合

成

【0094】

【化6】



【0095】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール1.5gを塩化メチレン30mlに溶解し、無水酢酸1.6g及びピリジン322mgを加え、12時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルMN-301 020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール＝30：1）で分離し、次いでヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、標記化合物1.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.12(3H,s), 2.26(3H,s), 4.73(2H,s), 4.90(2H,q), 4.94(1H,d), 7.10(1H,d), 7.18-7.25(3H,m), 7.57-7.59(1H,m), 8.31(1H,d), 11.33(1H,s)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3235, 1674, 1570, 1446, 1157

MS (EI, M^+) : 410

融点 : 172-173°C

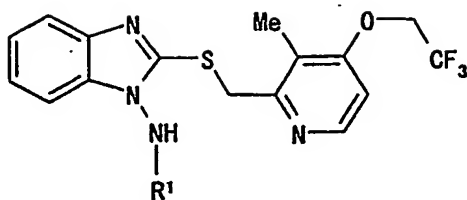
【0096】

以下、参考例39において無水酢酸の代わりに対応する酸無水物を用いて同様の操作を行い、表2に示す参考例40及び41の化合物を得た。

【0097】

【表 2】

表2



参考例	R¹
40	(CH₃)₃CCO-
41	OHC-

【0098】

物理化学的データ

【0099】

参考例 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40(9H,s), 2.32(3H,s), 4.36(2H,q), 4.69(2H,s), 6.61(1H,d), 7.08-7.23(3H,m), 7.63-7.66(1H,m), 8.28(1H,d), 9.02(1H,s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1691, 1581, 1271, 1165; MS (MH⁺) : 402; 融点 : 200-201°C

【0100】

参考例 41

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25(3H,s), 4.74(2H,s), 4.90(2H,q), 7.09(1H,d), 7.20-7.28(3H,m), 7.63-7.65(1H,m), 8.31(1H,d), 8.48(1H,s), 11.51(1H,s); IR (KBr, cm⁻¹) : 1709, 1581, 1452, 1257, 1161; MS (FAB, MH⁺) : 397; 融点 : 200-201°C

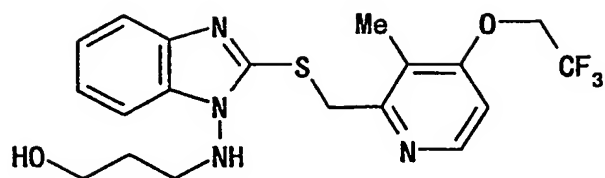
【0101】

参考例 42

1-[N-(3-ヒドロキシプロピル) アミノ]-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

【0102】

【化 7】



【0103】

製造法A

【0104】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール1.5gをメタノール15mlに溶解し、マロニルアルデヒドビスジメチルアセタール6.68g、濃塩酸0.5ml及び水3mlを加え、室温で12時間攪拌した。次いでこの液を氷冷し、水素化ホウ素酸トリメチル24mgを加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製して、標記化合物540mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84(2H,m), 2.36(3H,s), 2.42-2.65(1H,bs), 3.36(2H,q), 3.82-3.86(2H,m), 4.38(2H,q), 4.77(2H,s), 5.25(1H,t), 6.65(1H,d), 7.15-7.25(2H,m), 7.30-7.40(1H,m), 7.62-7.72(1H,m), 8.35(1H,d)

I R ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3241, 3065, 2930, 2901, 1586, 1476, 1456, 1435, 1311, 1287, 1271, 1163, 1119, 1082, 976, 963, 747

MS (FAB, MH^+) : 427

融点 : 113-114°C

【0105】

製造法B

【0106】

工程B1

3-ベンゾイルオキシ-1-ブロモプロパンの合成

【0107】

3-ブロモプロパノール34.6gを1,2-ジクロロエタン300mlに溶解し、ピリジン19.7g及び4-ジメチルアミノピリジン3.0gを加え、次いで氷冷下でベンゾイルクロリド35.0gを滴下し、60℃で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製して、標記化合物43.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29-2.38(2H,m), 3.51-3.60(2H,m), 4.48(2H,t), 7.42-7.60(3H,m), 8.02-8.06(2H,m)

【0108】

B-2

1-[N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-(3-ベンゾイルオキシプロピル)アミノ]-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0109】

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール1.0gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム80mgを加え、室温で30分間攪拌した。次いで工程1で得た3-ベンゾイルオキシ-1-ブロモプロパン520mgを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液に氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、標記化合物940mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.28(9H,bs), 2.06-2.12(2H,m), 2.30(3H,s), 3.92-4.05(2H,m), 4.35-4.39(2H,m), 4.38(2H,q), 4.83(2H,s), 6.70(1H,d), 7.20-7.71(7

H,m), 7.70-8.00(2H,m), 8.29(1H,d)

【0110】

工程B3

1-[N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0111】

1-[N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-(3-ベンゾイルオキシプロピル)アミノ]-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール 930mg をメタノール 10ml に溶解し、氷冷下で濃塩酸 3ml 及び水 3ml を加え、60℃で1時間攪拌した。この液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残留物をメタノール 5ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 160mg 及び水 5ml を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し、乾燥して、標記化合物 450mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84(2H,m), 2.36(3H,s), 2.42-2.65(1H,bs), 3.36(2H,q), 3.82-3.86(2H,m), 4.38(2H,q), 4.77(2H,s), 5.25(1H,t), 6.65(1H,d), 7.15-7.25(2H,m), 7.30-7.40(1H,m), 7.62-7.72(1H,m), 8.35(1H,d)

融点 : 113-114℃

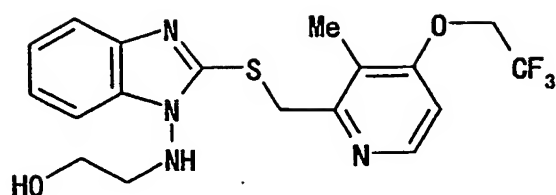
【0112】

参考例43

1-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0113】

【化 8】



【0114】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール1.0gをメタノール10mlに溶解し、グリコアルデヒドダイマー650mg及び濃塩酸0.6mlを加え、室温で3時間攪拌した。次いでこの液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム616mgを加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール＝22：1）で精製して、標記化合物640mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36(3H,s), 2.74(1H,t), 3.37-3.42(2H,m), 3.64-3.70(2H,m), 4.40(2H,q), 4.79(2H,s), 5.18(1H,t), 6.65(1H,d), 7.21-7.69(4H,m), 8.35(1H,d)

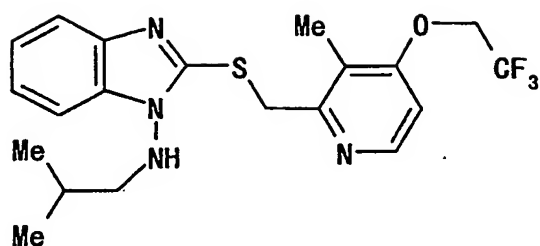
【0115】

参考例 44

1-[N-(2-メチルプロピル)アミノ]-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0116】

【化 9】



【0117】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール5.0gをメタノール30mlに溶解し、イソブチルアルデヒド1.95g及び濃塩酸0.1mlを加え、50℃で1時間攪拌した。次いでこの液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム1.54gを加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重碳酸水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、標記化合物4.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03(6H,d), 1.78-1.88(1H,m), 2.35(3H,s), 3.01(2H,t), 4.40(2H,q), 4.75-4.78(1H,m), 4.79(2H,s), 6.65(1H,d), 7.19-7.36(3H,m), 7.65-7.69(1H,m), 8.37(1H,d)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3213, 1579, 1425, 1304, 1267, 1165, 1109

MS (EI, M^+) : 424

融点 : 82-83℃

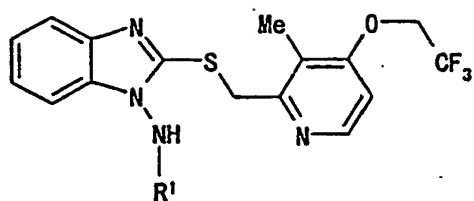
【0118】

以下、参考例42～44を適宜選択して操作を行い、表3及び表4に示す参考例45～70の化合物を得た。

【0119】

【表 3】

表3

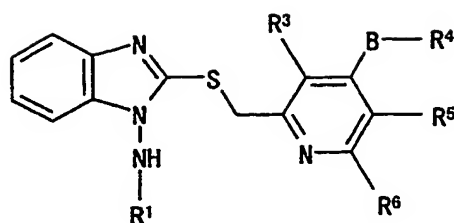


参考例	R ¹
45	CH ₃
46	CH ₃ CH ₂ -
47	CH ₃ (CH ₂) ₂ -
48	(CH ₃) ₂ CH-
49	CH ₃ (CH ₂) ₃ -
50	CH ₃ (CH ₂) ₅ -
51	CF ₃ CH ₂ -
52	C ₆ H ₅ -
53	CH ₃ O(CH ₂) ₂ -
54	CH ₃ OCOCH ₂ -
55	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -
56	C ₆ H ₅ CH ₂ -
57	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -
58	C ₆ H ₅ CH(OH)CH ₂ -
59	(p-OH)C ₆ H ₅ CH ₂ -
60	HO(CH ₂) ₄ -
61	HO(CH ₂) ₅ -
62	CH ₃ CH(OH)CH ₂ -

【 0 1 2 0 】

【表 4】

表4



参考例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
63	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	O
64	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O
65	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
66	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
67	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
68	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
69	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O
70	CH ₃ CH(OH)CH ₂	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O

【0121】

物理化学的データ

【0122】

参考例 4 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35(3H,s), 2.95(3H,d), 4.39(2H,q), 4.79(2H,s), 4.82(1H,q), 6.65(1H,d), 7.19-7.36(3H,m), 7.66-7.70(1H,m), 8.37(1H,d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3221, 1578, 1475, 1259, 1161 ; MS (FAB, MH⁺) : 383 ; 融点 : 113-114°C

【0123】

参考例 4 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01(3H,t), 2.26(3H,s), 3.05-3.15(2H,m), 4.68(2H,s), 4.89(2H,q), 6.72(1H,t), 7.09(1H,d), 7.13-7.56(4H,m), 8.31(1H,d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 3212, 1586 ; MS (EI, M⁺) : 396

【0124】

参考例 4 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98(3H,t), 1.51-1.65(2H,m), 2.35(3H,s), 3.14-3.21(2H,m), 4.40(2H,q), 4.79(2H,s), 4.82(1H,t), 6.65(1H,d), 7.18-7.36(3H,m), 7.66-7.71(1H,m), 8.37(1H,d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3206, 1578, 1458, 1309, 1271, 1159, 98

0; MS (EI, M^+) : 410; 融点 : 112-113°C

【0125】

参考例 48

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10(6H, d), 2.35(3H, s), 3.68-3.73(1H, m), 4.39(2H, q), 4.76-4.79(1H, m), 4.79(2H, s), 6.65(1H, d), 7.17-7.35(3H, m), 7.65-7.69(1H, m), 8.37(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3225, 1581, 1427, 1257, 1163; MS (EI, M^+) : 410; 融点 : 131-133°C

【0126】

参考例 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92(3H, t), 1.35-1.59(4H, m), 2.35(3H, s), 3.17-3.24(2H, m), 4.39(2H, q), 4.79(2H, s), 4.80(1H, t), 6.65(1H, d), 7.18-7.35(3H, m), 7.64-7.71(1H, m), 8.37(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3242, 1587, 1437, 1313, 1263, 1169, 1113; MS (EI, M^+) : 424; 融点 : 83-84°C

【0127】

参考例 50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87(3H, t), 1.27-1.58(4H, m), 2.35(3H, s), 3.19(2H, q), 4.39(2H, q), 4.79(2H, s), 4.80(1H, t), 6.65(1H, d), 7.19-7.35(3H, m), 7.66-7.69(1H, m), 8.37(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3192, 1581, 1360, 1272, 1165; MS (EI, M^+) : 452; 融点 : 72-73°C

【0128】

参考例 51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(3H, s), 3.72-3.83(2H, m), 4.39(2H, q), 4.72(2H, s), 5.83(1H, bs), 6.65(1H, d), 7.20-7.68(4H, m), 8.34(1H, d); MS (EI, M^+) : 450

【0129】

参考例 52

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.25(3H, s), 4.75(2H, s), 4.88(2H, q), 6.47(2H, d), 6.84(1H, t), 7.07-7.21(6H, m), 7.62(1H, d), 8.27(1H, d), 9.45(1H, s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3167, 1603, 1583; MS (EI, M^+) : 444; 融点 : 184-186°C

【0130】

参考例 5 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36(3H,s), 3.32-3.38(2H,m), 3.42(3H,s), 3.54-3.58(2H,m), 4.39(2H,q), 4.79(2H,s), 5.18(1H,t), 6.65(1H,d), 7.18-7.40(3H,m), 7.66-7.69(1H,m), 8.37(1H,d)

【0 1 3 1】

参考例 5 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35(3H,s), 3.79(3H,s), 3.95(2H,d), 4.39(2H,q), 4.77(2H,s), 5.11(1H,d), 6.66(1H,d), 7.21-7.41(3H,m), 7.65-7.68(1H,m), 8.37(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3244, 1747, 1587, 1439, 1269, 1163, 1115; MS (FAB, MH^+) : 441; 融点 : 154-156°C

【0 1 3 2】

参考例 5 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30(6H,s), 2.35(3H,s), 2.52-2.56(2H,m), 3.18-3.24(2H,m), 4.39(2H,q), 4.79(2H,s), 5.18(1H,t), 6.65(1H,d), 7.20-7.37(3H,m), 7.66-7.69(1H,m), 8.37(1H,d)

【0 1 3 3】

参考例 5 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(3H,s), 4.30(2H,d), 4.39(2H,q), 4.77(2H,s), 5.08(1H,t), 6.65(1H,d), 7.19-7.42(8H,m), 7.65-7.69(1H,m), 8.35(1H,d)

【0 1 3 4】

参考例 5 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(3H,s), 2.90(2H,t), 3.46(2H,q), 4.39(2H,q), 4.78(2H,s), 4.85(1H,t), 6.65(1H,d), 7.12-7.37(8H,m), 7.64-7.68(1H,m), 8.36(1H,d)

【0 1 3 5】

参考例 5 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35(3H,s), 3.31-3.47(3H,m), 4.38(2H,q), 4.79(2H,s), 4.80-4.85(1H,m), 5.34(1H,t), 6.62(1H,d), 7.20-7.37(8H,m), 7.65-7.68(1H,m), 8.30(1H,d)

【0 1 3 6】

参考例 5 9

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25(3H,s), 4.06(2H,d), 4.64(2H,s), 4.89(2H,q), 6.66-6.69(2H,m), 6.94(1H,t), 7.08-7.15(5H,m), 7.43-7.54(2H,m), 8.32(1H,d), 9.31(1H,s)

【 0 1 3 7 】

参考例 6 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.90(5H,m), 2.35(3H,s), 3.22-3.29(2H,m), 3.65-3.67(2H,m), 4.40(2H,q), 4.77(2H,s), 4.97(1H,t), 6.65(1H,d), 7.19-7.36(3H,m), 7.65-7.69(1H,m), 8.36(1H,d)

【 0 1 3 8 】

参考例 6 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.70(7H,m), 2.36(3H,s), 3.20-3.27(2H,m), 3.60-3.66(2H,m), 4.40(2H,q), 4.78(2H,s), 4.85(1H,t), 6.66(1H,d), 7.20-7.35(3H,m), 7.66-7.69(1H,m), 8.36(1H,d)

【 0 1 3 9 】

参考例 6 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(3H,d), 2.35(3H,s), 2.91(1H,d), 3.03(1H,dq), 3.33(1H,dq), 3.82-3.96(1H,m), 4.40(2H,q), 4.79(2H,s), 5.22(1H,t), 6.65(1H,d), 7.18-7.30(2H,m), 7.32-7.40(1H,m), 7.63-7.71(1H,m), 8.35(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3247, 3050, 2965, 2926, 1592, 1576, 1474, 1456, 1424, 1308, 1275, 1254, 1177, 1121, 974, 789; MS (FAB, MH^+) : 427; 融点 : 143-144°C

【 0 1 4 0 】

参考例 6 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83(2H,m), 2.50-2.58(1H,m), 3.34-3.36(2H,m), 3.90-3.92(2H,m), 3.91(6H,s), 4.76(2H,s), 5.34(1H,t), 6.78(1H,d), 7.19-7.37(3H,m), 7.65-7.67(1H,m), 8.22(1H,d)

【 0 1 4 1 】

参考例 6 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84(2H,m), 2.06-2.11(2H,m), 2.29(3H,s), 2.55-

2.60(1H,m), 3.33-3.41(2H,m), 3.37(3H,s), 3.54-3.59(2H,m), 3.87-3.88(2H,m), 4.08-4.13(2H,m), 4.73(2H,s), 5.31(1H,t), 6.70(1H,d), 7.20-7.38(3H,m), 7.66-7.67(1H,m), 8.29(1H,d)

【 0 1 4 2 】

参考例 6 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83(2H,m), 2.32(3H,s), 2.71-2.80(1H,m), 3.34-3.36(2H,m), 3.46(3H,s), 3.77-3.90(4H,m), 4.15-4.17(2H,m), 4.73(2H,s), 5.31(1H,t), 6.69(1H,d), 7.19-7.36(3H,m), 7.65-7.69(1H,m), 8.29(1H,d)

【 0 1 4 3 】

参考例 6 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.83(2H,m), 2.42(1H,t), 3.32-3.38(2H,m), 3.86-3.90(2H,m), 3.96(3H,s), 4.43(2H,q), 4.78(2H,s), 5.26(1H,t), 6.75(1H,d), 7.19-7.37(3H,m), 7.65-7.68(1H,m), 8.23(1H,d)

【 0 1 4 4 】

参考例 6 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84(2H,m), 2.31(3H,s), 2.35-2.40(1H,m), 3.35-3.38(2H,m), 3.89-4.05(4H,m), 3.96(2H,q), 4.17-4.21(2H,m), 4.74(2H,s), 5.27(1H,t), 6.69(1H,d), 7.21-7.38(3H,m), 7.60-7.68(1H,m), 8.31(1H,d)

【 0 1 4 5 】

参考例 6 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.83(2H,m), 2.49(1H,t), 3.34-3.36(2H,m), 3.88-4.06(6H,m), 3.97(3H,s), 4.21-4.25(2H,m), 4.76(2H,s), 5.32(1H,t), 6.77(1H,d), 7.19-7.35(3H,m), 7.60-7.70(1H,m), 8.19(1H,d)

【 0 1 4 6 】

参考例 6 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.84(2H,m), 2.10-2.15(2H,m), 2.29(3H,s), 2.50-2.57(1H,m), 3.35-3.40(2H,m), 3.78-3.91(6H,m), 4.10-4.14(2H,m), 4.73(2H,s), 5.30(1H,t), 6.70(1H,d), 7.20-7.38(3H,m), 7.66-7.69(1H,m), 8.30(1H,d)

【 0 1 4 7 】

参考例 70

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(3H,d), 2.04-2.13(2H,m), 2.29(3H,s), 2.91(1H,d), 3.02(1H,dq), 3.33(1H,dq), 3.36(3H,s), 3.54-3.59(2H,m), 3.82-3.96(1H,m), 4.08-4.14(2H,m), 4.76(2H,s), 5.25(1H,t), 6.70(1H,d), 7.21-7.26(2H,m), 7.35-7.38(1H,m), 7.66-7.69(1H,m), 8.29(1H,d)

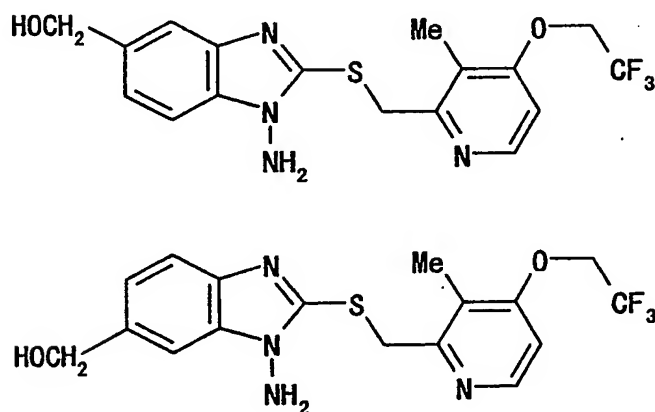
【0148】

参考例 71

1-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール及び1-アミノ-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0149】

【化10】



【0150】

工程 1

5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

【0151】

水素化リチウムアルミニウム 2.1 g を無水テトラヒドロフラン 100 ml に懸濁し、アルゴン雰囲気下、10℃で2-メルカプト-5-メトキシカルボニルベ

ンズイミダゾール4. 8 gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え10分間攪拌した後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に1 N塩酸を加えてpH4とし、析出した結晶を濾取し乾燥することにより、標記化合物2. 85 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.52(1H,t), 4.64(2H,d), 7.11(2H,s), 7.22(1H,s), 7.53(1H,s), 12.20(1H,bs)

【0152】

工程2

5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾールの合成

【0153】

5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール2. 8 gをメタノール40 mlに懸濁し、2-クロロメチル-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩4. 3 g、水酸化ナトリウム1. 4 gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物5. 8 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(3H,s), 3.82-4.10(1H,m), 4.48(2H,q), 4.58(2H,s), 4.74(2H,d), 6.78(1H,d), 7.20-7.60(3H,m), 8.39(1H,d), 12.45(1H,bs)

融点: 153-155℃

【0154】

工程3

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール及び1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフ

ルオロエトキシ) - 3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

【0155】

5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾール 3.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、氷冷下で炭酸カリウム 1.28 g 及び公知の方法 (J.Org.Chem., 1993, 58, 4791, Tetrahedronlett., 1995, 36, 1439) で得た N-tert-ブトキシカルボニル-3-(4-シアノフェニル) オキサジリジン 2.2 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア社製)、ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製して、標記化合物 5.8 g (5-ヒドロキシメチル体: 6-ヒドロキシメチル体 = 1: 1 の混合物) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47(9H, bs), 2.33(3H, s), 2.34-2.60(1H, m), 4.39(2H, q), 4.69(2H, s), 4.77(1H, bs), 6.65(1H, d), 7.13-7.53(3H, m), 8.32(1H, d), 8.50(1H, bs)

【0156】

工程 4

1-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール及び 1-アミノ-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

【0157】

工程 3 で得た 1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール及び 1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2, 2

、2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの混合物3.5gをエタノール12ml及びジオキサン12mlの混合溶媒に溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液24mlを加え、50℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、次いでヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、標記化合物1.92g（5-ヒドロキシメチル体：6-ヒドロキシメチル体＝1：1の混合物）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27(3H,s), 4.56(1H,d), 4.60(1H,d), 4.67(2H,s), 4.90(2H,q), 5.10(0.5H,t), 5.20(0.5H,t), 5.98(2H,s), 7.06-7.45(3H,m), 7.09(1H,d), 8.31(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 3300, 1578, 1439, 1309, 1255, 1170, 1109, 1018

M S (EI, M^+) : 398

【0158】

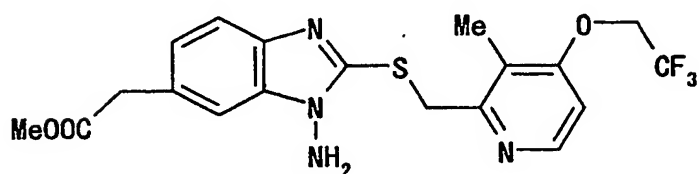
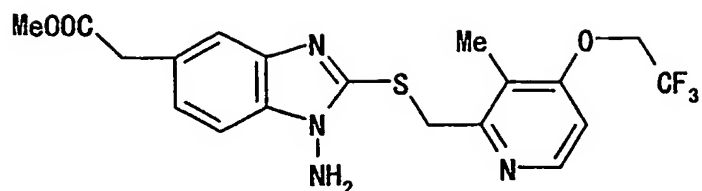
以下、適宜原料を選択し、参考例71に準じて操作を行い、以下の化合物を得た。

【0159】

参考例72

【0160】

【化 1 1】



【0 1 6 1】

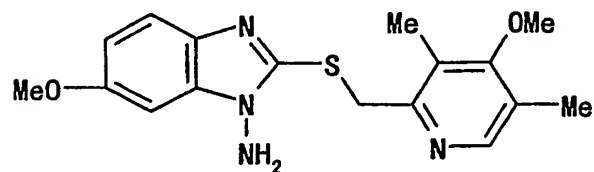
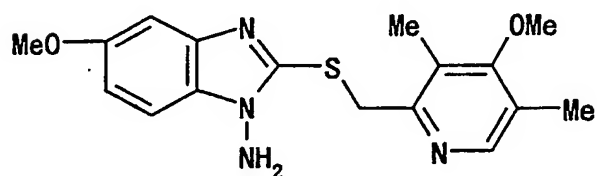
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35(3H,s), 3.65(1.5H,s), 3.67(1.5H,s), 3.74(1H,s), 3.77(1H,s), 4.39(2H,q), 4.72(2H,s), 4.79(2H,s), 6.65(1H,d), 7.10-7.32(2H,m), 7.55-7.60(1H,m), 8.34(1H,d)

【0 1 6 2】

参考例 7 3

【0 1 6 3】

【化 1 2】



【0 1 6 4】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.21(3H,s), 2.29(1.5H,s), 2.30(1.5H,s), 3.73(1.5H

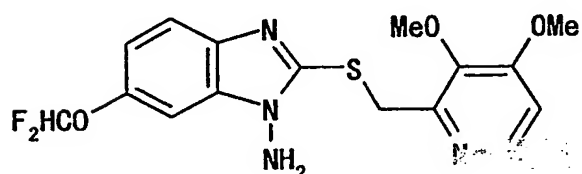
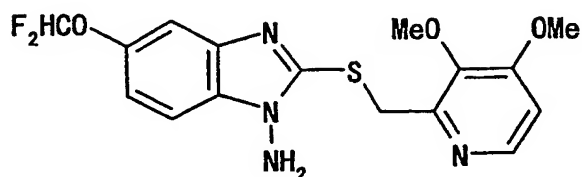
,s), 3.74(1.5H,s), 3.77(1.5H,s), 3.79(1.5H,s), 4.59(1H,s), 4.62(1H,s), 5.91(1H,s), 5.93(1H,s), 6.72-6.93(1.5H,m), 7.07-7.40(1.5H,m), 8.18(1H,s)

【 0 1 6 5 】

参考例 7 4

【 0 1 6 6 】

【 化 1 3 】



【 0 1 6 7 】

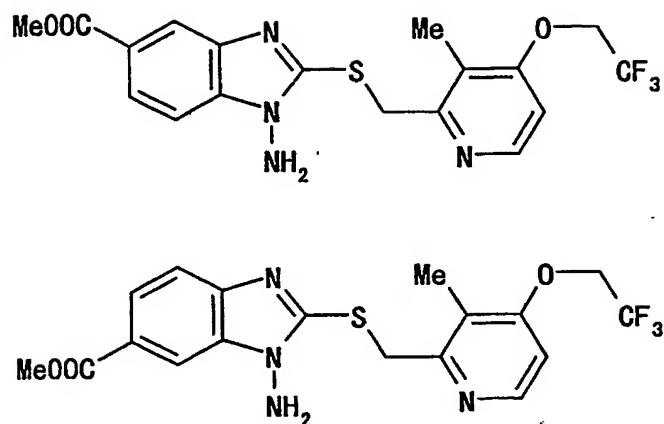
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91(3H,s), 3.92(3H,s), 4.73(1H,s), 4.75(1H,s), 4.79(1H,s), 4.82(1H,s), 6.49(0.5H,t), 6.52(0.5H,t), 6.79(1H,d), 6.99(0.5H,dd), 7.04(0.5H,dd), 7.18(0.5H,d), 7.33(0.5H,d), 7.42(0.5H,d), 7.58(0.5H,d), 8.19(1H,d)

【 0 1 6 8 】

参考例 7 5

【 0 1 6 9 】

【化 14】



【0170】

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37(3H,s), 3.94(1.5H,s), 3.95(1.5H,s), 4.40(2H,q), 4.75(1H,s), 4.76(1H,s), 4.79(1H,s), 4.81(1H,s), 6.66(1H,d), 7.39(0.5H,d), 7.64(0.5H,d), 7.94-8.10(1H,m), 8.09(0.5H,d), 8.34-8.37(1.5H,m)

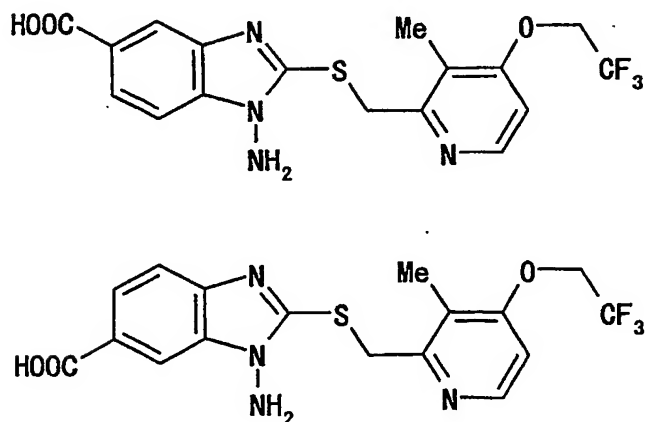
I R (KBr, cm⁻¹) : 3252, 1707, 1579, 1429, 1304, 1170, 1111, 983

【0171】

参考例 76

【0172】

【化 15】



【0173】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28(3H,s), 4.71(2H,s), 4.90(2H,q), 6.13(1H,s), 6.

15(1H,s),7.10(1H,d),7.43(0.5H,d),7.55(0.5H,d),7.77(0.5H,dd),7.82(0.5H,dd),8.03(0.5H,d),8.06(0.5H,d),8.32(1H,d),12.70(1H,bs)

I R (KBr,cm⁻¹) : 3300,1684,1581,1431,1257,1169,1113,974

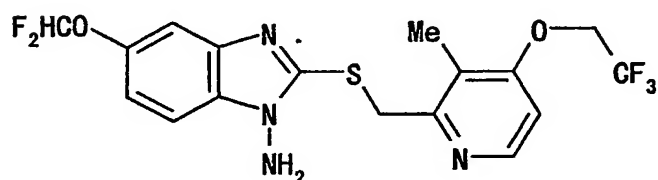
【 0 1 7 4 】

参考例 7 7

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【 0 1 7 5 】

【化 1 6】



【 0 1 7 6 】

工程 1

5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドラジノニトロベンゼンの合成

【 0 1 7 7 】

2-アミノ-5-フルオロメトキシニトロベンゼン 2.9 g を濃塩酸 30 ml に懸濁し、-5℃で亜硝酸ナトリウム 1.03 g を水 30 ml に溶解した水溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌し、次いで二塩化すず二水和物 6.6 g を濃塩酸 18 ml に溶解した溶液を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ分液し、水層をクロロホルムで洗浄し、炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物 1.6 g を得た。

【 0 1 7 8 】

工程 2

2-(2-アセチルヒドラジノ)-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンの合成

【0179】

5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドラジノニトロベンゼン 1.6 g をクロロホルム 15 ml に溶解し、無水酢酸 5 ml 及びピリジン 0.1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、酢酸エチル）で精製して、標記化合物 1.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.32(3H, s), 7.14(1H, d), 7.19(1H, t), 7.48(1H, dd), 7.87(1H, d), 9.22(1H, s), 10.14(1H, s)

【0180】

工程 3

1-アセチルアミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

【0181】

2-(2-アセチルヒドラジノ)-5-ジフルオロメトキシ-ニトロベンゼン 1.6 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 160 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。この液をセライトで濾過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、エタノール 10 ml、水 10 ml、二硫化炭素 5 ml 及び水酸化カリウム 444 mg を混合し室温で 30 分間攪拌して得た混合液に加え、3 時間加熱還流した。反応液に 1 N 塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 1.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.30(3H, s), 6.99-7.16(3H, m), 7.20(1H, t), 11.19(1H, s), 13.10(1H, s)

【0182】

工程 4

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール 1

塩酸塩の合成

【0183】

1-アセチルアミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール 1.53 g をエタノール 20 ml に溶解し、濃塩酸 4 ml 及び水 20 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、エタノールで共沸し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物 1.06 g を得た。

【0184】

工程 5

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

【0185】

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール 1 塩酸塩 800 mg をエタノール 20 ml に溶解し、酸化ナトリウム 418 mg を加え、50℃で5分間攪拌し、次いで 1-クロロメチル-3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン 塩酸塩 995 mg を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、次いで n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 1.26 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.27(3H,s), 4.68(2H,s), 4.90(2H,q), 6.60(2H,s), 7.02(1H,dd), 7.09(1H,d), 7.15(1H,t), 7.33(1H,d), 7.37(1H,d), 8.32(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 1578, 1402, 1379, 1259, 1184, 1113, 1047

M S (FAB, MH^+) : 435

融点 : 179-180℃

【0186】

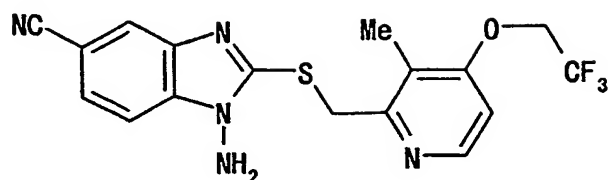
以下、適宜原料を選択し、参考例 77 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

【0187】

参考例 78

【0188】

【化17】



【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27(3H,s), 4.71(2H,s), 4.90(2H,q), 6.19(2H,bs), 7.10(1H,d), 7.52(1H,d), 7.59(1H,dd), 8.03(1H,d), 8.32(1H,d)

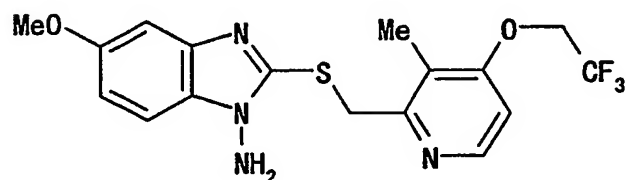
I R (KBr, cm^{-1}) : 3332, 2224, 1583

【0190】

参考例 79

【0191】

【化18】



【0192】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.26(3H,s), 3.77(3H,s), 4.66(2H,s), 4.89(2H,q), 5.94(2H,s), 6.79(1H,dd), 7.08(1H,d), 7.09(1H,d), 7.24(1H,d), 8.31(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 3312, 3134, 1649, 1620, 1581

MS (EI, M^+) : 396

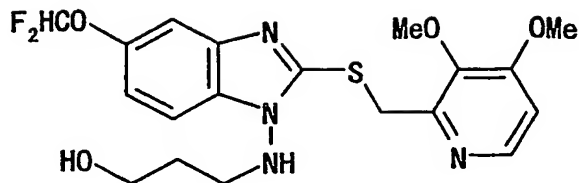
融点 : 178-180°C

【0193】

参考例 80

【0194】

【化 19】



【0195】

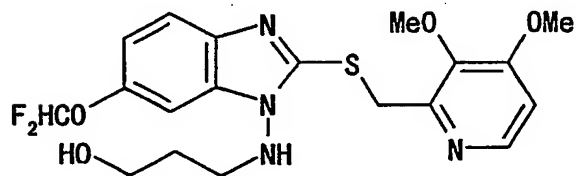
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.80 (2H, m), 3.28-3.35 (3H, m), 3.83-3.87 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.73 (2H, s), 5.44 (1H, t), 6.48 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.39 (1H, d), 8.18 (1H, d)

【0196】

参考例 81

【0197】

【化 20】



【0198】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.86 (2H, m), 2.43 (1H, t), 3.26-3.36 (2H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.73 (2H, s), 5.39 (1H, t), 6.52 (1H, t), 6.80 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.21 (1H, d)

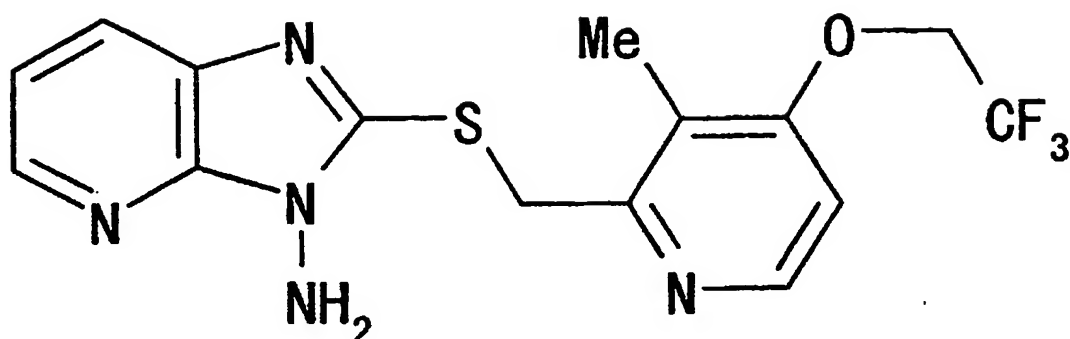
【0199】

参考例 82

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ピリド(2,3-d)イミダゾールの合成

【0200】

【化 21】



【0201】

工程 1

2 - (2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ) - 3-ニトロピリジンの合成

【0202】

2-クロロ-3-ニトロピリジン 5.0 g の 95% エタノール 10 ml に懸濁液とし、氷冷下でヒドラジン 1 水和物 4.8 g の 95% エタノール 10 ml 溶液を滴下し、25~30℃で1時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え析出した結晶を濾取し乾燥して、2-ヒドラジノ-3-ニトロピリジンを得た。これを1,4-ジオキサン 50 ml に溶解し、ジtert-ブチルジカーボネート 17.6 g、水 10 ml 及び炭酸カリウム 11.2 g を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 5.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.43(9H, s), 6.95(1H, dd), 8.47(1H, dd), 8.50-8.53(1H, m), 9.05(1H, s), 9.57(1H, s)

【0203】

工程 2

1 - (N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) - 2-メルカプトピリド (2,3-d) イミダゾールの合成

【 0 2 0 4 】

2 - (2 - tert - ブチルオキシカルボニルヒドラジノ) - 3 - ニトロピリジン
 3 . 3 g をエタノール 3 0 ml とテトラヒドロフラン 5 ml の混合溶媒に溶解し、 1
 0 % パラジウム炭素 (5 0 % 含水) 6 6 0 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時
 間攪拌した。この液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。濃縮物を、エタノ
 ール 1 0 ml、水 2 0 ml、二硫化炭素 1 0 ml 及び水酸化カリウム 9 0 0 mg を混合し
 室温で 3 0 分間攪拌して得た混合液に加え、 2 時間加熱還流した。反応液に酢酸
 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫
 酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピル
 エーテルを加えて結晶化させ、濾取し乾燥して、標記化合物 2 . 9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 7.11 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 8.19 (1H, dd), 8
 .37 (1H, s), 12.76 (1H, s)

【 0 2 0 5 】

工程 3

1 - アミノ - 2 - [[4 - (2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 3 - メチ
 ルピリジン - 2 - イル] メチルチオ] ピリジン (2 , 3 - d) イミダゾールの合成
 の合成

【 0 2 0 6 】

参考例 1 の工程 3 に準じて操作し、次いで工程 4 の操作を行うことにより、標
 記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.27 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.91 (2H, q), 6.02 (2H, s), 7.
 10 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 8.22 (1H, dd), 8.33 (1H, d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 1579, 1456, 1390, 1259, 1147, 1113

M S (FAB, MH^+) : 370

融点 : 194-195°C

【 0 2 0 7 】

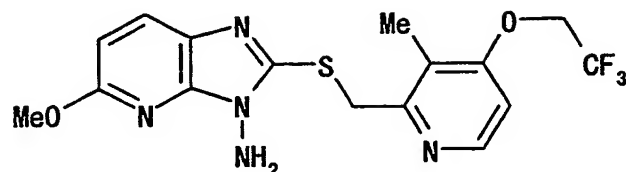
以下、適宜原料を選択し、参考例 8 2 に準じて操作を行い、以下に示す化合
 物を得た。

【 0 2 0 8 】

参考例 83

【0209】

【化22】



【0210】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.25(3H,s), 3.92(3H,s), 4.64(2H,s), 4.90(2H,q), 5.

93(2H,s), 6.62(1H,d), 7.09(1H,d), 7.84(1H,d), 8.32(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 1593, 1448, 1373, 1255, 1161, 1101, 1032

MS (FAB, MH^+) : 400

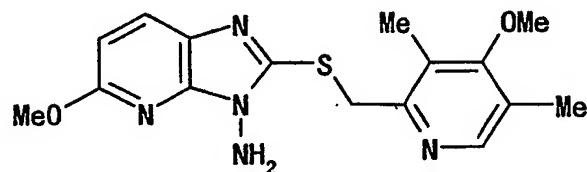
融点 : 192-194°C

【0211】

参考例 84

【0212】

【化23】



【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24(3H,s), 2.35(3H,s), 3.39(3H,s), 3.76(3H,s), 4.68

(2H,s), 4.78(2H,s), 6.68(2H,s), 4.78(2H,s), 6.68(1H,d), 7.79(1H,d), 8.20(1H,s)

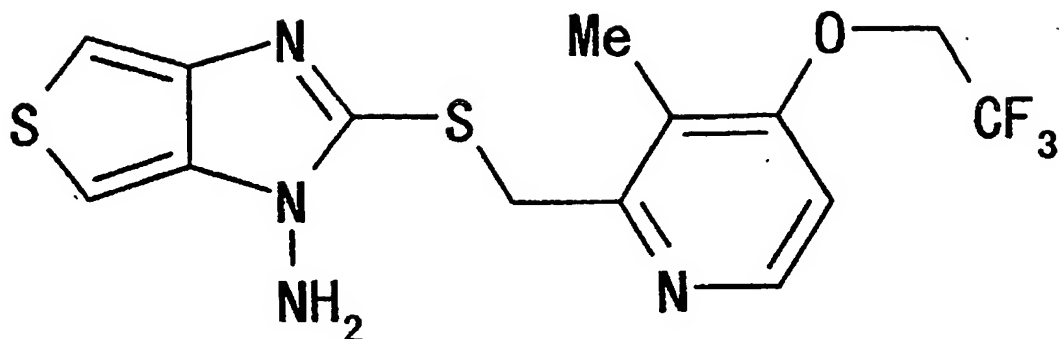
【0214】

参考例 85

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]チエノ(3,4-d)イミダゾールの合成

【0215】

【化 24】



【0216】

工程1

2, 5-ジブロモ-3, 4-ジニトロチオフェンの合成

【0217】

濃硫酸240mlに0℃で2, 5-ジブロモチオフェン38.0gを滴下し、次いで発煙硝酸50mlを滴下し、同温で2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した後、メタノールから再結晶して、標記化合物20.3gを得た。

【0218】

工程2

2-メルカプトチエノ(3, 4-d)イミダゾールの合成

【0219】

濃塩酸300mlに2, 5-ジブロモ-3, 4-ジニトロチオフェン20.2gを加え、20℃で金属すず40gを加え、室温で12時間攪拌した。この液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。この結晶を酢酸エチルに懸濁し、25%水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライト濾過した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、3, 4-ジアミノチオフェン3.9gを得た。これを、エタノール84ml、水84ml、二硫化炭素15ml及び水酸化カリウム2.4gを混合し室温で30分間攪拌して得た混合液に加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸及び水を加え、酢酸エチルで抽出

した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をエタノールとクロロホルムの混合溶媒で洗浄し、濾取し乾燥して、標記化合物 2.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.70(2H,s), 12.0(2H,s)

【0220】

工程 3

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]チエノ(3,4-d)イミダゾールの合成

【0221】

参考例 1 の工程 3 に準じて操作し、次いで工程 4 の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25(3H,s), 4.59(2H,s), 4.91(2H,q), 5.82(2H,s), 6.67(1H,d), 7.01(1H,d), 7.09(1H,d), 8.32(1H,d)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3324, 3065, 1579, 1458, 1257, 1115

MS (FAB, MH^+) : 375

融点 : 163-166°C (分解)

【0222】

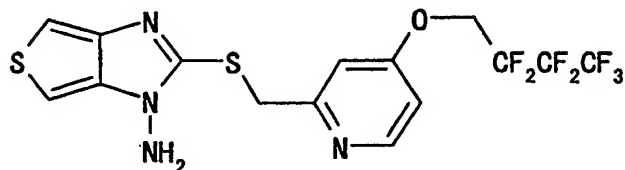
以下、適宜原料を選択し、参考例 85 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

【0223】

参考例 86

【0224】

【化 25】



【0225】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.50(2H,s), 4.99(2H,t), 5.82(2H,s), 6.67(1H,d), 6.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.51(2H,s), 4.97(2H,t), 5.80(2H,s), 6.69(1H,d), 7.01(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.31(1H,d), 8.44(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 3071, 1595, 1437, 1313, 1252, 1124, 960, 920, 882, 762, 730, 656

M S (FAB, MH^+) : 461

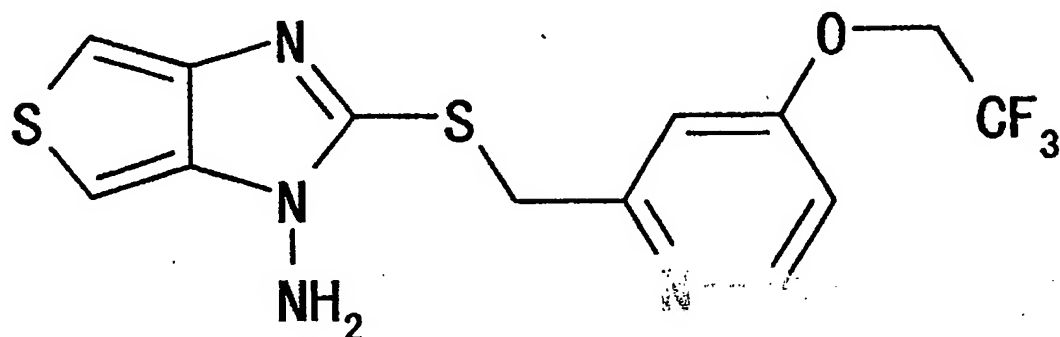
融点 : 152-154°C (分解)

【 0 2 2 6 】

参考例 8 7

【 0 2 2 7 】

【 化 2 6 】



【 0 2 2 8 】

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.51(2H,s), 4.97(2H,t), 5.80(2H,s), 6.69(1H,d), 7.01(1H,d), 7.08(1H,dd), 7.31(1H,d), 8.44(1H,d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 3333, 1599, 1437, 1329, 1309, 1215, 1113, 958, 862, 806, 746, 679, 572

M S (FAB, MH^+) : 361

融点 : 121-122°C (分解)

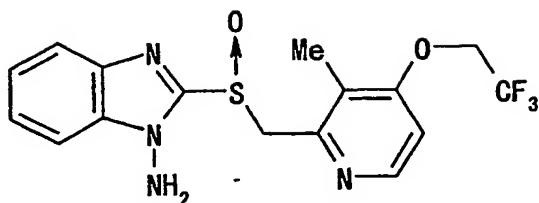
【 0 2 2 9 】

実施例 1

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの合成

【 0 2 3 0 】

【化 27】



【0231】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール33.9gを塩化メチレン400mlに懸濁し、-20℃で80%m-クロロ過安息香酸19.9gを塩化メチレン300mlに溶解した溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム15.6gを溶解した水溶液200mlを滴下した。室温に戻し、飽和重曹水を加えて10分間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた油状物をイソプロピルエーテルで洗浄した後、イソプロピルエーテルとアセトニトリルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物23.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32(3H,s), 4.35(2H,q), 4.94(1H,d), 5.07(1H,d), 5.31(2H,bs), 6.58(1H,d), 7.27-7.42(2H,m), 7.54(1H,d), 7.74(1H,d), 8.14(1H,d)

I R (KBr , cm^{-1}) : 3323, 1587, 1267, 1155, 1043

M S (FAB , MH^+) : 385

融点 : 167-168℃

【0232】

また、標記化合物の光学活性体は以下の操作により得た。

【0233】

1-アミノ-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール8.4gを酢酸エチル80mlに溶解し、(+)-酒石酸ジエチル4.7g、チタン酸テトライソプロピル3.24g及び水41 μ lを加え、50℃で1.5時間攪拌した。室温とし、

N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2.0 ml、80% クメンヒドロペルオキシド 4.34 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 10 分間攪拌し、セライト濾過した。濾液を塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルクロロホルム：メタノール＝20：1）で精製して、（+）-1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの 8.43 g を得た。一方、（-）-1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールは上記操作において（+）-酒石酸ジエチルの代わりに（-）-酒石酸ジエチルを用いて操作することにより得た。

（+）-1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの $[\alpha]_D^{25} = +103$ (c=0.51, CHCl₃) ; MS (EI, M⁺) : 384 ; 融点 : 111-113°C

（-）-1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの $[\alpha]_D^{25} = -101$ (c=0.51, CHCl₃) ; MS (EI, M⁺) : 384 ; 融点 : 111-113°C

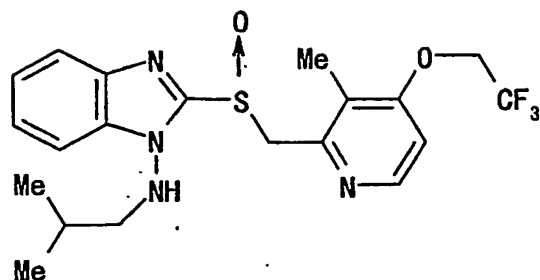
【0234】

実施例 2

1-[N-(2-メチルプロピル)アミノ]-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの合成

【0235】

【化 28】



【0236】

1- [N- (2-メチルプロピル) アミノ] -2- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール 400 mg を塩化メチレン 5 ml に溶解し、-20℃で80% m-クロロ過安息香酸 163 mg を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて室温とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル NH-DM1020（富士シリシア社製）、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製し、次いでヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 304 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (6H, dd), 1.87-1.92 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.11-3.17 (2H, m), 4.36 (2H, q), 4.95 (1H, d), 5.09 (1H, d), 5.59 (1H, t), 6.61 (1H, d), 7.28-7.41 (3H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.23 (1H, d)

融点 : 129-131℃

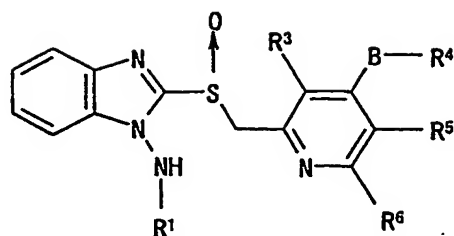
【0237】

以下、実施例 1 及び 2 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

【0238】

【表 5】

表5

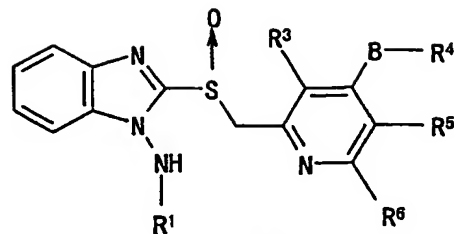


実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
3	H	CH ₃	CH ₃	H	H	O
4	H	H	CH ₃	CH ₃	H	O
5	H	H	CF ₃ CH ₂ -	CH ₃	H	O
6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O
7	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O
8	H	H	CF ₃ CH ₂ -	H	CH ₃	O
9	H	H	CH ₃	H	H	O
10	H	H	CF ₃ CH ₂ -	H	H	O
11	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H	H	O
12	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H	H	O
13	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	O
14	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
15	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	H	H	O
16	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	H	H	O
17	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	H	H	O
18	H	CH ₃	C ₃ F ₇ CH ₂ -	H	H	O
19	H	H	C ₃ F ₇ CH ₂ -	H	H	O
20	H	CH ₃	geranyl	H	H	O
21	H	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -	H	H	O
22	H	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -	H	H	O
23	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
24	H	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
25	H	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
26	H	CH ₃ O	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
27	H	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	H	H	O
28	H	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	H	H	O
29	H	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	O
30	H	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃	H	O
31	H	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃	H	O
32	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	O
33	H	CH ₃ O	CH ₃	H	H	O
34	CH ₃ CO-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H	H	O
35	(CH ₃) ₃ CCO-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H	H	O

【0239】

【表 6】

表 6



実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
36	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
37	HO(CH ₂) ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
38	CH ₃	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
39	CH ₃ CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
40	CH ₃ (CH ₂) ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
41	(CH ₃) ₂ CH—	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
42	CH ₃ (CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
43	CH ₃ (CH ₂) ₅ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
44	CF ₃ CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
45	C ₆ H ₅ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
46	CH ₃ O(CH ₂) ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
47	CH ₃ OCOCH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
48	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
49	C ₆ H ₅ CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
50	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
51	C ₆ H ₅ CH(OH)CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
52	p-OH-C ₆ H ₅ CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
53	HO(CH ₂) ₄ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
54	HO(CH ₂) ₅ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
55	CH ₃ CH(OH)CH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
56	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CH ₃	H	H	O
57	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O
58	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
59	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O
60	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
61	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ —	H	H	O
62	HO(CH ₂) ₃ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O
63	CH ₃ CH(OH)CH ₂ —	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ —	H	H	O
64	CH ₂ =CHCH ₂ —	CH ₃	CF ₃ CH ₂ —	H	H	O

【0240】

実施例 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34(3H,s), 3.82(3H,s), 4.89(1H,d), 5.06(1H,d), 5.38(2H,s), 6.62(1H,d), 7.25-7.41(2H,m), 7.52-7.56(1H,m), 7.71-7.75(1H,m), 8.09(1H,d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3200, 1578, 1435, 1300, 1100, 1049; MS (FAB, MH⁺) : 317; 融点 : 172-173°C

【 0 2 4 1 】

实施例 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09(3H,s), 3.70(3H,s), 4.75(1H,d), 4.85(1H,d), 5.10(2H,s), 6.69(1H,s), 7.29-7.52(3H,m), 7.75-7.78(1H,m), 8.07(1H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3157, 1597, 1458, 1296, 1149, 1039; MS (FAB, MH^+) : 317; 熔点 : 146-148 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 2 】

实施例 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15(3H,s), 4.16(2H,q), 4.77(1H,d), 4.82(1H,d), 5.08(2H,s), 6.64(1H,s), 7.30-7.51(3H,m), 7.75-7.78(1H,m), 8.15(1H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3169, 1599, 1388, 1170, 1068, 1039; MS (FAB, MH^+) : 385; 熔点 : 166-168 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 3 】

实施例 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17(3H,s), 2.29(3H,s), 3.69(3H,s), 4.87(1H,d), 5.03(1H,d), 5.33(2H,s), 7.27-7.41(2H,m), 7.52-7.56(1H,m), 7.72-7.76(1H,m), 8.02(2H,s); IR (KBr, cm^{-1}) : 3289, 1633, 1560, 1452, 1076, 1053; MS (FAB, MH^+) : 331; 熔点 : 155-156 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 4 】

实施例 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19(3H,s), 3.73(3H,s), 4.76(2H,s), 5.18(2H,s), 6.51(1H,d), 6.66(1H,d), 7.27-7.54(3H,m), 7.72-7.76(1H,m); IR (KBr, cm^{-1}) : 3198, 1599, 1466, 1334, 1157, 1061; MS (FAB, MH^+) : 317; 熔点 : 130-133 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 5 】

实施例 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19(3H,s), 4.24(2H,q), 4.73(1H,d), 4.79(1H,d), 5.17(2H,s), 6.56(1H,d), 6.68(1H,d), 7.28-7.52(3H,m), 7.71-7.75(1H,m); IR (KBr, cm^{-1}) : 3198, 1597, 1458, 1269, 1165, 1049; MS (FAB, MH^+) : 385; 熔点 : 163-164 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 4 6 】

实施例 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74(3H,s), 4.77(1H,d), 4.88(1H,d), 5.12(2H,s), 6.71(1H,dd), 6.82(1H,d), 7.29-7.53(3H,m), 7.75-7.79(1H,m), 8.25(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3159, 1595, 1298, 1045, 1028; MS (FAB, MH^+) : 303; 融点 : 141-143°C

【 0 2 4 7 】

实施例 1 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.25(2H,dq), 4.80(1H,d), 4.86(1H,d), 5.14(2H,s), 6.76(1H,dd), 6.86(1H,d), 7.29-7.52(3H,m), 7.74-7.77(1H,m), 8.29(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3169, 1595, 1452, 1271, 1178, 1070, 1037; MS (FAB, MH^+) : 371; 融点 : 126-127°C

【 0 2 4 8 】

实施例 1 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(3H,t), 2.23(3H,s), 4.92(2H,d), 4.89(1H,d), 5.05(1H,d), 5.40(2H,s), 6.58(1H,d), 7.25-7.75(4H,m), 8.06(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1579, 1464, 1300, 1074, 1024; MS (FAB, MH^+) : 331; 融点 : 160-161°C

【 0 2 4 9 】

实施例 1 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03(3H,t), 1.76-1.88(2H,m), 2.25(3H,s), 3.91(2H,t), 4.90(1H,d), 5.07(1H,d), 5.38(2H,s), 6.59(1H,d), 7.26-7.76(4H,m), 8.07(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1464, 1298, 1082, 1053; MS (FAB, MH^+) : 345; 融点 : 137-138°C

【 0 2 5 0 】

实施例 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32(6H,dd), 2.20(3H,s), 4.50-4.59(1H,m), 4.88(1H,d), 5.05(1H,d), 5.40(2H,s), 6.58(1H,d), 7.25-7.75(4H,m), 8.05(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1578, 1464, 1294, 1082, 1049; MS (FAB, MH^+) : 345; 融点 : 155-156°C

【 0 2 5 1 】

实施例 1 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97(3H,t), 1.41-1.83(4H,m), 2.24(3H,s), 3.95(2H,t), 4.89(1H,d), 5.07(1H,d), 5.38(2H,s), 6.60(1H,d), 7.29-7.41(2H,m), 7.53-7.56(1H,m), 7.73-7.76(1H,m), 8.06(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1458, 1298, 1088, 1037; MS (FAB, MH^+) : 359; 融点 : 123-125°C

【 0 2 5 2 】

实施例 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02(6H,d), 2.05-2.15(1H,m), 2.25(3H,s), 3.70(2H,d), 4.89(1H,d), 5.05(1H,d), 5.41(2H,s), 6.58(1H,d), 7.25-7.75(4H,m), 8.06(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1579, 1458, 1298, 1086, 1026; MS (FAB, MH^+) : 359; 融点 : 154-156°C

【 0 2 5 3 】

实施例 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91(3H,t), 1.30-1.50(6H,m), 1.76-1.84(2H,m), 2.24(3H,s), 3.94(2H,t), 4.89(1H,d), 5.06(1H,d), 5.39(2H,s), 6.59(1H,d), 7.26-7.76(4H,m), 8.06(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1458, 1298, 1088, 1037; MS (FAB, MH^+) : 387; 融点 : 131-132°C

【 0 2 5 4 】

实施例 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89(3H,t), 1.29-1.47(10H,m), 1.73-1.84(2H,m), 2.24(3H,s), 3.94(2H,t), 4.89(1H,d), 5.07(1H,d), 5.38(2H,s), 6.59(1H,d), 7.26-7.76(4H,m), 8.06(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1468, 1300, 1088, 1037; MS (FAB, MH^+) : 415; 融点 : 118-119°C

【 0 2 5 5 】

实施例 1 8

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23(3H,s), 4.88(2H,t), 5.00(2H,t), 6.39(2H,s), 7.13(1H,d), 7.32(1H,t), 7.41(1H,t), 7.61(1H,d), 7.73(1H,d), 8.30(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3325, 1581, 1126, 1007; MS (FAB, MH^+) : 425; 融点 : 195-198°C (分解)

【 0 2 5 6 】

实施例 1 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.33-4.43(2H,m), 4.81(1H,d), 4.87(1H,d), 5.14(2H,s), 6.77(1H,dd), 6.90(1H,d), 7.29-7.78(4H,m), 8.29(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 1595, 1317, 1229, 1127, 1055, 1022; MS (FAB, MH^+) : 471; 融点 : 72-74°C

【 0 2 5 7 】

实施例 2 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60(3H,s), 1.66(3H,s), 1.71(3H,s), 2.05-2.17(4H,m), 2.24(3H,s), 4.54(2H,d), 4.89(1H,d), 5.07(1H,d), 5.06-5.09(1H,m), 5.38(2H,s), 5.40-5.42(1H,m), 6.60(1H,d), 7.26-7.76(4H,m), 8.06(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 1578, 1458, 1292, 1080, 1034; MS (FAB, MH^+) : 439; 融点 : 99-101°C

【 0 2 5 8 】

实施例 2 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05(2H,t), 2.24(3H,s), 3.34(3H,s), 3.53(2H,t), 4.05(2H,t), 4.40(1H,d), 5.06(1H,d), 5.37(2H,s), 6.62(1H,d), 7.27-7.56(3H,m), 7.72-7.78(1H,m), 8.06(1H,d); IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3316, 1581, 1458, 1296, 1116, 1037; MS (FAB, MH^+) : 375; 融点 : 131-133°C

【 0 2 5 9 】

实施例 2 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.24(3H,s), 3.73-3.77(2H,m), 4.07(2H,t), 4.82(1H,d), 4.90(1H,t), 4.94(1H,d), 6.37(2H,s), 6.92(1H,d), 7.30-7.40(2H,m), 7.59-7.74(2H,m), 8.19(1H,d); MS (FAB, MH^+) : 347; 融点 : 159-160°C (分解)

【 0 2 6 0 】

实施例 2 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27(3H,s), 3.94(2H,q), 3.98-4.02(2H,m), 4.12-4.18(2H,m), 4.92(1H,d), 5.08(1H,d), 5.36(2H,s), 6.60(1H,d), 7.27-7.54(3H,m), 7.73-7.79(1H,m), 8.09(1H,d); MS (EI, M^+) : 428; 融点 : 120-121°C

【 0 2 6 1 】

实施例 2 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88-4.02(4H,m), 3.94(3H,s), 4.17-4.20(2H,m), 4.95(

1H,d), 5.02(1H,d), 5.37(2H,s), 6.71(1H,d), 7.29-7.56(3H,m), 7.71-7.75(1H,m), 8.00(1H,d); MS (EI, M⁺) : 444

【 0 2 6 2 】

实施例 2 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.04-2.35(4H,m), 2.26(3H,s), 4.02(2H,t), 4.91(1H,d), 5.05(1H,d), 5.36(2H,s), 6.58(1H,d), 7.29-7.56(3H,m), 7.72-7.75(1H,m), 8.09(1H,d); MS (EI, M⁺) : 412; 融点 : 146-147°C

【 0 2 6 3 】

实施例 2 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.38(4H,m), 3.93(3H,s), 4.07(2H,t), 4.97(1H,d), 5.03(1H,d), 5.36(2H,s), 6.69(1H,d), 7.25-7.57(3H,m), 7.72-7.75(1H,m), 8.01(1H,d); MS (EI, M⁺) : 428; 融点 : 98-100°C

【 0 2 6 4 】

实施例 2 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.89(2H,q), 3.88-3.96(2H,m), 4.05-4.08(2H,m), 4.97(1H,d), 4.85(1H,d), 5.15(2H,s), 6.72(1H,dd), 6.84(1H,d), 7.26-7.52(3H,m), 7.74-7.77(1H,m), 8.23(1H,d); MS (EI, M⁺) : 414; 融点 : 108-110°C

【 0 2 6 5 】

实施例 2 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.31(4H,m), 3.88-3.94(2H,m), 4.77(1H,d), 4.85(1H,d), 5.10(2H,s), 6.69(1H,dd), 6.78(1H,d), 7.26-7.53(3H,m), 7.75-7.79(1H,m), 8.25(1H,d); MS (EI, M⁺) : 398; 融点 : 141-143°C

【 0 2 6 6 】

实施例 2 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.11(3H,s), 3.90(2H,q), 3.93-4.00(4H,m), 4.74(1H,d), 4.82(1H,d), 5.09(2H,s), 6.66(1H,s), 7.26-7.50(3H,m), 7.75-7.78(1H,m), 8.09(1H,s); MS (EI, M⁺) : 428; 融点 : 137-139°C

【 0 2 6 7 】

实施例 3 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.28(4H,m), 2.10(3H,s), 3.79-3.87(2H,m), 4.75(1H,d), 4.82(1H,d), 5.06(2H,s), 6.62(1H,s), 7.30-7.49(3H,m), 7.74-7.76(1H,m), 8.10(1H,s); MS (EI, M^+) : 412; 融点 : 154-155°C

【 0 2 6 8 】

实施例 3 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.40(4H,m), 2.14(3H,s), 2.26(3H,s), 3.75(2H,t), 4.88(1H,d), 5.00(1H,d), 5.34(2H,s), 7.27-7.53(3H,m), 7.70-7.72(1H,m), 8.03(1H,s); MS (EI, M^+) : 426; 融点 : 160-161°C

【 0 2 6 9 】

实施例 3 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17(3H,s), 2.29(3H,s), 3.88-3.98(6H,m), 4.87(1H,d), 5.02(1H,d), 5.33(2H,s), 7.29-7.55(3H,m), 7.71-7.75(1H,m), 8.03(1H,s); MS (EI, M^+) : 442; 融点 : 123-124°C

【 0 2 7 0 】

实施例 3 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88(3H,s), 3.93(3H,s), 4.96(1H,d), 5.02(1H,d), 5.38(2H,s), 6.74(1H,d), 7.26-7.42(2H,m), 7.54-7.57(1H,m), 7.73-7.76(1H,m), 8.03(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3250, 1589, 1493, 1309, 1068, 1028, 1001; MS (FAB, MH^+) : 333; 融点 : 188-189°C

【 0 2 7 1 】

实施例 3 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.99(3H,s), 2.17(3H,s), 4.67(1H,d), 4.91(2H,q), 5.05(1H,d), 7.10(1H,d), 7.36-7.52(3H,m), 7.83(1H,q), 8.32(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3184, 1678, 1581, 1265, 1169, 1034; MS (FAB, MH^+) : 427; 融点 : 176-177°C (分解)

【 0 2 7 2 】

实施例 3 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37(9H,s), 2.24(3H,s), 4.36(2H,q), 4.82(1H,d), 4.97(1H,d), 6.63(1H,d), 7.26-7.37(3H,m), 7.67(1H,d), 8.29(1H,d), 9.72(1H,s); IR

(KBr, cm^{-1}) : 3192, 1686, 1579, 1477, 1263, 1167, 1049 ; M S (FAB, MH^+) : 469 ;

融点 : 117-118°C (分解)

【 0 2 7 3 】

実施例 3 6

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.78-1.94(2H, m), 2.37(3H, s), 3.40-3.58(2H, m), 3.78-3.98(3H, m), 4.39(2H, q), 4.95(1H, d), 5.02(1H, d), 5.62(1H, t), 6.65(1H, d), 7.24-7.55(3H, m), 7.80-7.83(1H, m), 8.27(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3339, 3249, 2940, 2874, 1588, 1482, 1458, 1431, 1385, 1318, 1271, 1163, 1111, 1061, 1005, 976, 820, 766, 750 ; M S (FAB, MH^+) : 443 ; 融点 : 122-125°C

光学活性体 : (+) 体の $[\alpha]_D = +101$ ($c=0.53, \text{CHCl}_3$) ; (-) 体の $[\alpha]_D = -92$ ($c=0.53, \text{CHCl}_3$)

【 0 2 7 4 】

実施例 3 7

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.37(3H, s), 3.40-3.71(4H, m), 4.14(1H, t), 4.37(2H, d), 5.04(1H, d), 5.20(1H, d), 5.72(1H, t), 6.59(1H, d), 7.31-7.46(2H, m), 7.55(1H, d), 7.79(1H, d), 8.17(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3320, 1587, 1477, 1265, 1169, 1111, 1053, 980 ; M S (FAB, MH^+) : 429 ; 融点 : 133.5-137.5°C

【 0 2 7 5 】

実施例 3 8

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.33(3H, s), 3.10(3H, d), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.02(1H, d), 5.60(1H, q), 6.62(1H, d), 7.30-7.54(3H, m), 7.79-7.82(1H, m), 8.24(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3200, 1581, 1460, 1269, 1174, 1032 ; M S (FAB, MH^+) : 399 ; 融点 : 147-148°C

【 0 2 7 6 】

実施例 3 9

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.22(3H, t), 2.33(3H, s), 3.38(2H, q), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.09(1H, d), 6.61(1H, d), 7.24-7.81(5H, m), 8.22(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3227, 1578, 1001 ; M S (FAB, MH^+) : 413 ; 融点 : 100-101°C

【 0 2 7 7 】

实施例 4 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02(3H,t), 1.57-1.70(2H,m), 2.32(3H,s), 3.30(2H,q), 4.37(2H,q), 4.95(1H,d), 5.09(1H,d), 5.62(1H,t), 6.61(1H,d), 7.26-7.54(3H,m), 7.78-7.81(1H,m), 8.22(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3219, 1579, 1458, 1259, 1174, 1113, 1007, 980; MS (FAB, MH^+) : 426; 融点 : 96-98°C

【 0 2 7 8 】

实施例 4 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16(6H,dd), 2.32(3H,s), 3.75-3.80(1H,m), 4.36(2H,q), 4.93(1H,d), 5.13(1H,d), 5.61(1H,d), 6.60(1H,d), 7.27-7.54(3H,m), 7.77-7.80(1H,m), 8.21(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3220, 1581, 1477, 1325, 1147, 1030; MS (FAB, MH^+) : 427; 融点 : 158-159°C

【 0 2 7 9 】

实施例 4 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94(3H,t), 1.42-1.64(4H,m), 2.32(3H,s), 3.33(2H,q), 4.36(2H,q), 4.95(1H,d), 5.09(1H,d), 5.94(1H,t), 6.61(1H,d), 7.26-7.53(3H,m), 7.78-7.81(1H,m), 8.23(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3240, 1578, 1458, 1300, 1257, 1172, 1109, 1003; MS (FAB, MH^+) : 441; 融点 : 102-103°C

【 0 2 8 0 】

实施例 4 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89(3H,t), 1.30-1.61(8H,m), 2.32(3H,s), 3.32(2H,q), 4.36(2H,q), 4.94(1H,d), 5.09(1H,d), 5.60(1H,t), 6.61(1H,d), 7.29-7.53(3H,m), 7.78-7.81(1H,m), 8.23(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3283, 1581, 1458, 1263, 1170, 1045; MS (FAB, MH^+) : 469; 融点 : 90-91°C

【 0 2 8 1 】

实施例 4 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30(3H,s), 3.86-3.93(2H,m), 4.36(2H,q), 4.87(1H,d), 5.17(1H,d), 6.42(1H,br), 6.62(1H,d), 7.29-7.77(4H,m), 8.18(1H,d); IR (film, cm^{-1}) : 3223, 1582, 1051; MS (EI, M^+) : 466

【 0 2 8 2 】

实施例 4 5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22(3H,s), 4.87(2H,q), 5.00(2H,bs), 6.58-8.19(11H,m), 9.81(1H,bs); IR (KBr, cm^{-1}) : 3193, 1603, 1579, 1059; MS (EI, M^+) : 460; 融点 : 105-107°C

【 0 2 8 3 】

实施例 4 6

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.26(3H,s), 3.23(3H,s), 3.31-3.35(2H,m), 3.44-3.48(2H,m), 4.88(1H,d), 4.89(2H,q), 5.02(1H,d), 7.06(1H,dd), 7.16(1H,t), 7.28-7.43(2H,m), 7.66(1H,d), 7.75(1H,d), 8.24(1H,d); MS (FAB, MH^+) : 443; 融点 : 146-147°C

【 0 2 8 4 】

实施例 4 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30(3H,s), 3.80(3H,s), 4.12(2H,d), 4.37(2H,q), 4.95(1H,d), 5.11(1H,d), 6.16(1H,t), 6.61(1H,d), 7.32-7.58(3H,m), 7.78-7.80(1H,m), 8.22(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3211, 1753, 1578, 1477, 1261, 1165, 1107, 1012; MS (EI, M^+) : 456; 融点 : 143-144°C

【 0 2 8 5 】

实施例 4 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33(9H,s), 2.57-2.61(2H,m), 3.34-3.40(2H,m), 4.36(2H,q), 4.99(1H,d), 5.06(1H,d), 5.91(1H,t), 6.60(1H,d), 7.26-7.55(3H,m), 7.80-7.83(1H,m), 8.24(1H,d); MS (EI, M^+) : 455; 融点 : 146-148°C

【 0 2 8 6 】

实施例 4 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31(3H,s), 4.35(2H,q), 4.42(2H,d), 4.92(1H,d), 5.00(1H,d), 5.89(1H,t), 6.60(1H,d), 7.28-7.46(8H,m), 7.77-7.81(1H,m), 8.21(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3216, 1578, 1460, 1258, 1165, 1111, 1001; MS (EI, M^+) : 474; 融点 : 150-151°C (分解)

【 0 2 8 7 】

实施例 5 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31(3H,s), 2.96(2H,t), 3.60(2H,q), 4.35(2H,q), 4.92(1H,d), 5.07(1H,d), 5.58(1H,t), 6.57(1H,d), 7.27-7.32(8H,m), 7.76-7.80(1H,m), 8.15(1H,d) ; IR ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) : 3210, 1578, 1458, 1260, 1174, 1113, 1009 ; MS (EI, M^+) : 488 ; 融点 : 154-155 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【 0 2 8 8 】

实施例 5 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36(1.5H,s), 2.38(1.5H,s), 3.43-3.52(1H,m), 3.60-3.67(1H,m), 4.34(1H,q), 4.37(1H,q), 4.51(1H,s), 4.82-4.93(1H,m), 5.02(0.5H,d), 5.04(0.5H,d), 5.15(0.5H,d), 5.27(0.5H,d), 5.74(0.5H,t), 5.90(0.5H,t), 6.53(0.5H,d), 6.61(0.5H,d), 7.25-7.43(7H,m), 7.50-7.55(1H,m), 7.76-7.83(1H,m), 8.03(0.5H,d), 8.20(0.5H,d) ; MS (EI, M^+) : 504

【 0 2 8 9 】

实施例 5 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23(3H,s), 4.17(2H,d), 4.69(1H,d), 4.89(2H,q), 4.96(1H,d), 6.67(2H,d), 7.05-7.38(6H,m), 7.66(1H,d), 7.75(1H,d), 8.27(1H,d), 9.34(1H,s) ; MS (FAB, MH^+) : 491 ; 融点 : 105-111 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【 0 2 9 0 】

实施例 5 3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.45-1.55(4H,m), 2.25(3H,s), 3.12-3.45(4H,m), 4.40(1H,t), 4.88(2H,q), 4.92(1H,d), 4.99(1H,d), 7.06(1H,d), 7.07(1H,t), 7.29-7.43(2H,m), 7.67-7.78(2H,m), 8.23(1H,d) ; MS (EI, M^+) : 456 ; 融点 : 136-137 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 9 1 】

实施例 5 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.50(6H,m), 2.25(3H,s), 3.12-3.38(4H,m), 4.33(1H,t), 4.89(2H,q), 4.92(1H,d), 4.99(1H,d), 7.05(1H,d), 7.06(1H,t), 7.29-7.43(2H,m), 7.66-7.78(2H,m), 8.22(1H,d) ; MS (EI, M^+) : 470 ; 融点 : 159-160 $^{\circ}\text{C}$

【 0 2 9 2 】

实施例 5 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(1.5H,d), 1.19(1.5H,d), 2.34(1.5H,s), 2.36(1.5H

,s), 3.10-3.25(1H,m), 3.45-3.60(1H,m), 3.85-4.10(2H,m), 4.35(1H,q), 4.38(1H,q), 4.95-5.28(2H,m), 5.66-5.75(0.5H,m), 5.82-5.92(0.5H,m), 6.55(0.5H,d), 6.63(0.5H,d), 7.22-7.48(3H,m), 7.50-7.60(1H,m), 7.75(0.5H,d), 7.80(0.5H,d); MS (FAB, MH^+): 443

【 0 2 9 3 】

実施例 5 6

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80-1.86(2H,m), 3.37-3.44(2H,m), 3.78-3.85(2H,m), 3.92(6H,s), 4.45(1H,t), 4.90(1H,d), 5.02(1H,d), 6.31(1H,t), 6.84(1H,d), 7.29-7.41(2H,m), 7.63-7.81(2H,m), 8.14(1H,d); MS (EI, M^+): 390; 融点: 168-169 $^{\circ}C$

【 0 2 9 4 】

実施例 5 7

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.83-1.88(2H,m), 2.05-2.12(2H,m), 2.31(3H,s), 3.36(3H,s), 3.46-3.58(4H,m), 3.91-3.95(3H,m), 4.07-4.20(3H,m), 4.89(1H,d), 4.98(1H,d), 5.65(1H,t), 6.70(1H,d), 7.32-7.56(3H,m), 7.74-7.84(1H,m), 8.20(1H,d); MS (FAB, MH^+): 433

光学活性体: (+) 体の $[\alpha]_D = +111 (c=0.39, CHCl_3)$; (-) 体の $[\alpha]_D = -127 (c=0.38, CHCl_3)$

【 0 2 9 5 】

実施例 5 8

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.83-1.87(2H,m), 2.34(3H,s), 3.43-3.52(2H,m), 3.45(3H,s), 3.76-3.80(2H,m), 3.90-3.94(2H,m), 4.13-4.16(3H,m), 4.92(1H,d), 4.98(1H,d), 5.65(1H,t), 6.68(1H,d), 7.24-7.55(3H,m), 7.81-7.84(1H,m), 8.20(1H,d); MS (EI, M^+): 418; 融点: 97-99 $^{\circ}C$

【 0 2 9 6 】

実施例 5 9

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80-1.90(2H,m), 3.40-3.60(2H,m), 3.65(1H,t), 3.89-3.93(2H,m), 3.99(3H,s), 4.43(2H,q), 4.95(1H,d), 5.09(1H,d), 5.57(1H,t), 6.77(1H,d), 7.34-7.57(3H,m), 7.81-7.84(1H,m), 8.17(1H,d); MS (EI, M^+): 458

【 0 2 9 7 】

実施例 6 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-1.88(2H,m), 2.33(3H,s), 3.47-3.53(2H,m), 3.91-4.04(7H,m), 4.16-4.20(2H,m), 4.92(1H,d), 5.00(1H,d), 5.62(1H,t), 6.68(1H,d), 7.30-7.56(3H,m), 7.81-7.84(1H,m), 8.22(1H,d); MS (EI, M^+) : 486

【 0 2 9 8 】

実施例 6 1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.90(2H,m), 3.47-3.50(2H,m), 3.90-4.05(7H,m), 3.93(3H,s), 4.21-4.24(2H,m), 4.92(1H,d), 5.07(1H,d), 5.64(1H,t), 6.78(1H,d), 7.33-7.56(3H,m), 7.80-7.83(1H,m), 8.12(1H,d); MS (EI, M^+) : 502

【 0 2 9 9 】

実施例 6 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-1.90(2H,m), 2.04-2.17(2H,m), 2.31(3H,s), 3.47-3.54(2H,m), 3.70-3.93(3H,m), 4.09-4.14(3H,m), 4.90(1H,d), 4.99(1H,d), 5.63(1H,t), 6.70(1H,d), 7.27-7.53(3H,m), 7.81-7.84(1H,m), 8.21(1H,d); MS (EI, M^+) : 500

【 0 3 0 0 】

実施例 6 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(1.5H,d), 1.18(1.5H,d), 2.03-2.12(2H,m), 2.28(1.5H,s), 2.30(1.5H,s), 3.11-3.20(1H,m), 3.32(1.5H,s), 3.33(1.5H,s), 3.45-3.67(3H,m), 3.85-4.20(4H,m), 4.94-5.24(2H,m), 5.76-5.80(0.5H,m), 5.95-6.02(0.5H,m), 6.59(0.5H,d), 6.67(0.5H,d), 7.26-7.55(3H,m), 7.72-7.80(1H,m), 8.00(0.5H,d), 8.17(0.5H,d); MS (EI, M^+) : 432

【 0 3 0 1 】

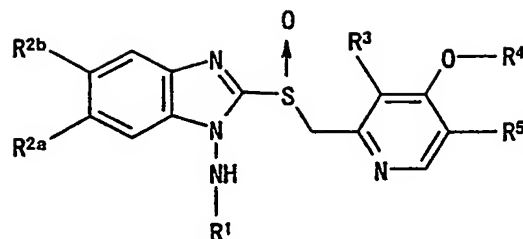
実施例 6 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32(3H,s), 3.94(2H,ddt), 4.37(2H,q), 4.96(1H,d), 5.07(1H,d), 5.18(1H,ddd), 5.22(1H,ddd), 5.72(1H,t), 6.02(1H,ddt), 6.62(1H,d), 7.26-7.81(4H,m), 8.24(1H,d); IR (KBr , cm^{-1}) : 3218, 1588, 1578, 1460, 1175, 1111, 1010; MS (EI, M^+) : 424, 320, 106; 融点 : 126-127°C (分解)

【0302】

【表7】

表7



実施例		R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵
65	化合物a	H	H	HOCH ₂ -	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
65	化合物b	H	HOCH ₂ -	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
66		H	H	NC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
67	化合物a	H	H	CH ₃ OOCCH ₂ -	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
67	化合物b	H	CH ₃ OOCCH ₂	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
68		H	H	F ₂ HCO-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
69		H	H	CH ₃ O	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
70	化合物a	H	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃
70	化合物b	H	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
71	化合物a	H	H	F ₂ HCO-	CH ₃ O	CH ₃	H
71	化合物b	H	F ₂ HCO-	H	CH ₃ O	CH ₃	H
72		HO(CH ₂) ₃ -	H	F ₂ HCO-	CH ₃ O	CH ₃	H
73		HO(CH ₂) ₃ -	F ₂ HCO-	H	CH ₃ O	CH ₃	H
74	化合物a	H	H	CH ₃ OOC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
74	化合物b	H	CH ₃ OOC-	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
75	化合物a	H	H	HOOC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
75	化合物b	H	HOOC-	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H

【0303】

実施例65（化合物aと化合物bの1：1混合物）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.32(3H,s), 3.14(0.5H,t), 3.39(0.5H,t), 4.38(2H,q), 4.78(1H,d), 4.83(1H,d), 4.94(0.5H,d), 4.95(0.5H,d), 5.05(0.5H,d), 5.06(0.5H,d), 5.43(1H,s), 5.46(1H,s), 6.60(1H,d), 7.27-7.71(3H,m), 8.15(0.5H,d), 8.16(0.5H,d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3300, 1581, 1263, 1163, 1109, 1010, 966; MS (FAB, M⁺) : 415; 融点 : 160-161°C

【0304】

実施例66

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23(3H,s), 4.89(2H,q), 4.93(2H,s), 6.52(2H,s), 7.05(1H,d), 7.78(2H,s), 8.22(1H,d), 8.31(1H,s); IR (KBr, cm⁻¹) : 3318, 2226, 1

581,1043; MS (EI, M^+) : 407; 融点: 180-181°C (分解)

【 0 3 0 5 】

実施例 6 7 (化合物 a 又は化合物 b)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.32(3H, s), 3.69(1.5H, s), 3.70(1.5H, s), 3.74(1H, s), 3.78(1H, s), 4.36(2H, q), 4.92(1H, d), 5.06(0.5H, d), 5.07(0.5H, d), 5.32(1H, s), 5.34(1H, s), 6.58(1H, d), 7.19-7.69(3H, m), 8.15(1H, d); MS (EI, M^+) : 456; 融点: 152-153°C

【 0 3 0 6 】

実施例 6 8

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.24(3H, s), 4.86(1H, d), 4.88(2H, q), 4.96(1H, d), 6.43(2H, s), 7.07(1H, d), 7.23(1H, t), 7.26(1H, dd), 7.54(1H, d), 7.63(1H, d), 8.26(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1458, 1263, 1163, 1113, 1045; MS (FAB, MH^+) : 451; 融点: 194-195°C

【 0 3 0 7 】

実施例 6 9

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.25(3H, s), 3.80(3H, s), 4.82(1H, d), 4.88(2H, q), 4.98(1H, d), 6.35(2H, bs), 7.04(1H, dd), 7.06(1H, d), 7.23(1H, d), 7.49(1H, d), 8.29(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3310, 1619, 1581, 1009; MS (EI, M^+) : 412; 融点: 160-162°C (分解)

【 0 3 0 8 】

実施例 7 0 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19(3H, s), 2.28(3H, s), 3.71(3H, s), 3.80(1.5H, s), 3.84(1.5H, s), 4.77(1H, d), 4.91(1H, d), 6.28(1H, s), 6.32(1H, s), 6.89-7.23(2H, m), 7.47-7.62(1H, m), 8.16(1H, s); MS (EI, M^+) : 360; 融点: 160-162°C

【 0 3 0 9 】

実施例 7 1 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88(3H, s), 3.93(3H, s), 4.92(1H, d), 5.02(0.5H, d), 5.03(0.5H, d), 5.41(1H, s), 5.42(1H, s), 6.52(0.5H, t), 6.57(0.5H, t), 6.74(1H, d), 7.08(0.5H, dd), 7.20(0.5H, dd), 7.32(0.5H, d), 7.48(0.5H, d), 7.53(0.5H, d), 7.68(0.5H, d)

5H,d), 8.01(0.5H,d), 8.02(0.5H,d); MS (EI, M^+) : 398; 融点: 137-139°C

【 0 3 1 0 】

実施例 7 2

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.80-1.88(2H,m), 3.40-3.45(2H,m), 3.87-4.00(3H,m), 3.89(3H,s), 3.91(3H,s), 4.88(1H,d), 5.03(1H,d), 5.88(1H,t), 6.53(1H,t), 6.79(1H,d), 7.17(1H,dd), 7.49-7.53(2H,m), 8.11(1H,d); MS (EI, M^+) : 456

【 0 3 1 1 】

実施例 7 3

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58-1.63(2H,m), 3.15-3.33(3H,m), 3.47-3.54(2H,m), 3.82(3H,s), 3.89(3H,s), 4.50(1H,t), 4.77(1H,d), 4.97(1H,d), 7.08(1H,d), 7.17(1H,dd), 7.30(1H,t), 7.50(1H,d), 7.83(1H,d), 8.13(1H,d); MS (EI, M^+) : 456

【 0 3 1 2 】

実施例 7 4 (化合物 a 又は化合物 b)

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.32(3H,s), 3.55(3H,s), 4.36(2H,q), 4.91(1H,d), 5.11(1H,d), 5.39(2H,s), 6.58(1H,d), 7.75(1H,d), 7.99(1H,dd), 8.09(1H,d), 8.29(1H,d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3329, 1714, 1578, 1233, 1163, 1113, 1022, 974; MS (FAB, M^+) : 443; 融点: 153.4-153.6°C

【 0 3 1 3 】

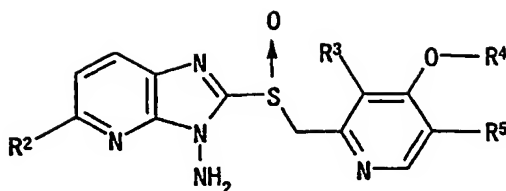
実施例 7 5 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.25(3H,s), 4.85-4.99(4H,m), 6.48(1H,s), 6.50(1H,s), 7.06(1H,d), 7.68(0.5H,d), 7.79(0.5H,d), 7.89(0.5H,dd), 8.00(0.5H,dd), 8.25(1H,d), 8.28(1H,d), 12.80(1H,bs); IR (KBr, cm^{-1}) : 3345, 1695, 1587, 1477, 1263, 1163, 1111, 1062, 966; MS (FAB, M^+) : 429; 融点: 240-250°C (分解)

【 0 3 1 4 】

【表 8】

表 8



実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
76	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
77	CH ₃ O	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
78	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃

【0315】

実施例 76

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24(3H,s), 4.90(2H,q), 4.91(2H,s), 6.34(2H,s), 7.06(1H,d), 7.40(1H,dd), 8.18(1H,dd), 8.24(1H,d), 8.51(1H,dd) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1579, 1481, 1328, 1267, 1163, 1109, 1049 ; MS (FAB, MH⁺) : 386 ; 融点 : 190-191°C (分解)

【0316】

実施例 77

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35(3H,s), 4.04(3H,s), 4.36(2H,q), 4.98(1H,d), 5.06(1H,d), 5.25(2H,s), 6.57(1H,d), 6.74(1H,d), 7.90(1H,d), 8.15(1H,d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1581, 1373, 1261, 1111, 1049, 1028 ; MS (FAB, MH⁺) : 416 ; 融点 : 174-175°C (分解)

【0317】

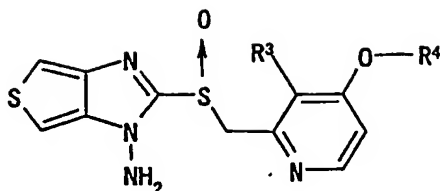
実施例 78

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.18(3H,s), 2.34(3H,s), 3.73(3H,s), 4.04(3H,s), 4.92(1H,d), 5.20(1H,d), 5.25(2H,s), 6.74(1H,d), 7.91(1H,d), 8.04(1H,s) ; MS (FAB, MH⁺) : 362 ; 融点 : 174-175°C

【0318】

【表 9】

表 9



実施例	R ³	R ⁴
79	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
80	H	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂ -
81	H	CF ₃ CH ₂ -

【 0 3 1 9 】

実施例 7 9

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23(3H,s), 4.85(2H,s), 4.91(2H,q), 6.16(2H,s), 7.01(1H,d), 7.08(1H,d), 7.43(1H,d), 8.28(1H,d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3320, 3156, 1581, 1467, 1267, 1113, 1043; MS (FAB, MH⁺) : 391; 融点 : 157-160°C (分解)

【 0 3 2 0 】

実施例 8 0

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.68(1H,d), 4.76(1H,d), 4.97(2H,t), 6.16(2H,s), 7.02(1H,d), 7.10(1H,dd), 7.17(1H,d), 7.44(1H,d), 8.44(1H,d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3112, 1597, 1574, 1487, 1458, 1406, 1346, 1294, 1061, 1022, 970, 912, 860, 742; MS (FAB, MH⁺) : 477; 融点 : 139-140°C (分解)

【 0 3 2 1 】

実施例 8 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.70(1H,d), 4.73(1H,d), 5.00(2H,t), 6.19(2H,s), 7.04(1H,d), 7.13(1H,dd), 7.19(1H,d), 7.48(1H,d), 8.46(1H,d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3120, 1593, 1569, 1483, 1427, 1352, 1299, 1060, 1027, 982, 902, 873, 744; MS (FAB, MH⁺) : 377; 融点 : 80-83°C (分解)

【 0 3 2 2 】

試験例 1 (プロトンポンプ阻害作用)

(1) H⁺/K⁺-ATPase 酵素標品の調製

冷凍保存しておいたブタの胃体部を筋層と粘膜層に分離し、粘膜層を5倍容量の0.25 mol/L シュクロース及び1 mmol/L EGTA含有20 mmol/L トリス塩酸バッファー、pH 7.4（以下、トリス塩酸バッファーと略）中でミキサーを用いて破碎後、9000×gで30分間遠心分離した。上清を30%シュクロース及び1 mmol/L EGTA含有20 mmol/L トリス塩酸バッファー、pH 7.4の8 mL上に静かに重層し、100000×gで60分間超遠心分離した。遠心分離で得られたinterface分画は回収し、113000×gで60分間の遠心分離を2回繰り返した。沈渣をトリス塩酸バッファーで懸濁後、低回転でホモジナイズして均一化したものを酵素標品とし、-80℃に凍結保存した。なお、得られた標品はSmithらの方法（Anal.Biochem.,150,76-85（1985））を用いたBCAプロテインアッセイ試薬により、含有蛋白の定量を行った。以上の操作はすべて水冷下で行った。

【0323】

(2) pH1における H^+/K^+ -ATPase阻害活性の検討

H^+/K^+ -ATPase阻害活性の測定はATPを基質とし、分解産物である無機リン量の定量法を用いた方法（Biochem.Biophys.Res.Comm.,40,636-639（1970））に準じて行った。被験化合物を前処置する塩酸溶液は被験化合物の溶解性を考慮し50%のDMSOを含有した 1×10^{-1} mol/L（pH1）の塩酸溶液を使用した。この塩酸溶液に各濃度の被験化合物を1000倍希釈になるように添加し、室温で15分間放置した。以上の前処置後に、その液の10 μLを20 mmol/L KCl含有あるいは非含有の40 mmol/L トリス酢酸バッファー、pH 7.5（2 mmol/L $MgCl_2$ 含有；以下TEバッファーと略）840 μLに添加した。続いてTEバッファーにて希釈した酵素溶液（5 μg蛋白）100 μLを添加し、37℃で30分間加温後、40 mmol/L ATP溶液（KCl非含有TEバッファーに溶解）50 μLを添加して酵素反応を開始した（全容量1 mL, ATP終濃度2 mmol/L）。37℃で30分間インキュベーション後、氷冷した12%トリクロロ酢酸2 mLを添加して酵素反応を停止した。モリブデン試薬（3.75%モリブデン酸アンモニウム/1.5 mol/L硫酸）1 mL及び酢酸ブチル5 mLを添加し、5分間激しく振盪混和後、酢酸ブチル層の吸光度を310 nmで測定した。

なお、標準曲線は各濃度の KH_2PO_4 を8%TCA溶液に溶解し、同様の操作で得られた吸光度から作成し、無機リン量の換算を行った。測定は2本立てで行い、その平均値のKCl含有における無機リン量とKCl非含有における無機リン量の差から残存活性を求め、コントロール値(DMSO)の活性を100%として化合物の阻害率を算出した。各被験化合物阻害強度として IC_{50} 値を算出し表示した。被験化合物はすべてジメチルスルホキシドに使用直前に溶解して使用した。

得られた結果は表10に示した。

【0324】

【表10】

表10

被験化合物	プロトンポンプ阻害作用 $\text{IC}_{50}(\mu\text{mol/L})$
実施例47の化合物	4.85
実施例49の化合物	1.03
実施例50の化合物	0.87
実施例51の化合物	3.32
実施例54の化合物	3.88
実施例64の化合物	2.28
実施例68の化合物	3.2
オメプラゾール	1.01
エソメプラゾール	2.06
ランソプラゾール	1.61
パントプラゾール	5.46
ラベプラゾール	1.61

【0325】

試験例2（胃酸分泌抑制作用）

(1) 実験動物は7週令の雄性Sprague-Dawley (SD) ラットを日本チャールスリバーより購入し、5日間以上予備飼育した後実験に用いた。

被験薬物は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁もしくは溶解し2.5mL/kgの容量に調製した。

【0326】

(2) 胃酸分泌の測定

18時間絶食したラットを用い、Hiramatsuらの方法(Dig.Dis.Sci.,39,689-697(1994))に準じた急性フィストラ法におけるヒスタミン刺激胃酸分泌を測定

した。すなわちラットをエーテル軽麻酔後、尾静脈内に3.8%クエン酸溶液を充填した翼付チューブ針を留置し、開腹して胃幽門部を結紮し、その後、十二指腸に小孔を開け、生理食塩液を充填したフィーディングチューブを留置した。胃内を生理食塩液にて洗浄後、ポリエチレン製フィストラチューブ（内径4mm）を前胃部に装着し、前胃切開部を結紮し固定した。胃及び十二指腸を腹腔に戻し、フィストラチューブ及びフィーディングチューブを外に出した状態で開腹し、ラットをボールマニケージII型に入れた。ヒスタミンを予め尾静脈に留置した翼付針より持続注入（8mg/kg/h, 1.38mL/h）し、15分後胃液を採取、以後1時間毎に胃液を採取した。採取した胃液は液量を記録した後、0.1mol/L NaOHで終点pH7.0まで滴定し、滴定に要した容量より酸度を算出した。酸排出量は胃液量と酸度の積より求めた。なお、被験薬物は最初の胃液サンプルの胃液量が各群等しくなるように群分けを行った後、予め十二指腸に装着したフィーディングチューブより2.5mL/kgの容量で十二指腸内投与した。対照群には0.5%Na-CM溶液を投与した。

【0324】

（3）結果の解析

データは得られた結果から平均±標準誤差で示した。なお、胃液を最初に採取してから3時間目、4時間目、5時間目の酸排出量の和を総酸排出量とした。各群の抑制率は対照群の総酸排出量と各群の総酸排出量より算出した。次いで各群の抑制率より50%有効用量（ED₅₀）をProbit法により算出した。結果は表11に示す。

【0328】

【表 11】

表11

被験化合物	胃酸分泌抑制作用 ED50(mg/kg)
実施例25の化合物	1.1
実施例26の化合物	2.6
実施例36の(+)体	1.1
実施例51の化合物	2.4
実施例55の化合物	3.6
実施例71の化合物	2.5
実施例72の化合物	1.6
実施例73の化合物	1.8
オメプラゾール	3.6
エソメプラゾール	2.9
ランソプラゾール	1.1
パントプラゾール	0.34
ラベプラゾール	2.5

【0329】

試験例3 (ヒトCYP2C19活性阻害試験)

CYP2C19はS-(+)-メフェニトインから4'-ヒドロキシメフェニトインへの代謝反応を特異的に行う。そこで、発現系CYP2C19を用いて、4'-ヒドロキシメフェニトインの生成量(濃度)をCYP2C19の活性の指標とし、被験物質の阻害作用について調べた。

【0330】

a) 代謝活性試験

反応液は、10mLのガラス製試験管にS-(+)-メフェニトインのメタノール溶液(125 $\mu\text{mol/L}$)を50 μL 及び被験物質のメタノール溶液(25 $\mu\text{mol/L}$) 0、10、

100もしくは200 μL を添加し、窒素気流下(40℃)で溶媒を留去した。

0.5Mリン酸緩衝液(pH7.4)-0.5mM EDTA混液(20:10) 75 μL 、精製水140 μL 及びヒトCYP2C19酵母発現系ミクロソーム(住友化学から購入)10 μL を添加し、NADPH-generating system (60mM MgCl₂、6.7mg/mL β -NADP⁺、27.2mg/mL G-6-P、10 μL G-6-P dh混液) 25 μL を加え反応を開始した。

37℃にて10分間インキュベーション後、12%過塩素酸水溶液を50 μL

添加し反応を停止した。

【0331】

b) 定量法

反応停止後、内標準物質 (I.S.) として p-ヒドロキシ安息香酸メチル ($100 \mu\text{g/mL}$) $50 \mu\text{L}$ 及びジエチルエーテル 2 mL を加え 10 分間振盪、遠心分離 (3000 rpm , 10 分間) した。有機層を分取し、窒素気流下 (40°C) で溶媒を留去した後、残渣を移動相 $200 \mu\text{L}$ に溶解し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析を行った。

検量線は、S-(+)-メフェニトイン溶液のかわりに 4'-ヒドロキシメフェニトイン溶液を用い上記反応方法に準じて作成し、4'-ヒドロキシメフェニトインと I.S. とのピーク面積比で定量を行った。コントロールの 4'-ヒドロキシメフェニトインの生成量と被験化合物存在時の 4'-ヒドロキシメフェニトインの生成量を比較して、活性の指標とした。被験化合物添加濃度 $10 \mu\text{M}$ 時の結果を表 12 に示す。

【0332】

【表 1 2】

表12

被験化合物	CYP2C19活性阻害 (%)
実施例21の化合物	78.6
実施例23の化合物	75.6
実施例24の化合物	81.9
実施例26の化合物	73.2
実施例33の化合物	62.1
実施例36のラセミ体	61.7
実施例36の(+)体	70.6
実施例48の化合物	72.3
実施例55の化合物	63.8
実施例57のラセミ体	73
実施例57の(+)体	67.4
実施例57の(-)体	77.6
実施例58の化合物	67.3
実施例59の化合物	61.7
実施例60の化合物	71.4
実施例61の化合物	64.8
実施例62の化合物	95.3
実施例63の化合物	72.1
実施例65の化合物	76.7
実施例72の化合物	65
実施例73の化合物	75.7
実施例78の化合物	62
オメプラゾール	18.4
エソメプラゾール	35.4
ランソプラゾール	8.7
パントプラゾール	33.1
ラベプラゾール	39.8

【 0 3 3 3 】

HPLCは以下のHPLC条件A又はHPLC条件Bで行った。

<測定条件>

HPLC条件A

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 5 μ m 4.6mm ϕ ×250mm

プレカラム：CAPCELL PAK C18 UG120 4.0mm ϕ ×10mm

検出波長：UV 204nm

検出器感度：0.01AUSF

移動相：CH₃CN：50mMリン酸緩衝液(pH8) = 20：80

移動相流量：0.8mL/min

I.S.：p-ヒドロキシ安息香酸メチル

カラム温度：40℃

注入量：40 μ L

HPLC条件B

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 5 μ m 4.6 mm ϕ \times 250 mm

プレカラム：CAPCELL PAK C18 UG120 4.0 mm ϕ \times 10 mm

検出波長：UV 204 nm

検出器感度：0.01 AUSE

移動相：CH₃CN：50 mMリン酸緩衝液 (pH4) = 20 : 80

移動相流量：0.8 mL/min

I.S.：p-ヒドロキシ安息香酸メチル

カラム温度：40℃

注入量：40 μ L

【0334】

試験例4 (ヒトCYP1A誘導試験)

CYP1Aは7-エトキシレゾルフィンからレゾルフィンへの代謝反応を特異的に行う。そこで、HepG2細胞を用いて、被験物質に暴露したときのレゾルフィンの生成をCYP1A活性の指標とし、CYP1A誘導作用について調べた。

【0335】

(a) HepG2細胞への暴露及び試料調製

HepG2細胞(大日本製薬から購入)を非働化した仔牛血清を含む培地(Minimum Essential Medium 450 mLに100 mMピルビン酸ナトリウム5 mL、非必須アミノ酸(\times 100) 5 mL、抗生抗真菌溶液(10000 unitsペニシリン、10 mgストレプトマイシン、25 μ gアンフトテリシンB/mL) 5 mL、200 mM L-グルタミン溶液5 mL、非働化した仔牛血清50 mLを含む)にて約7日間培養した後(70~80%コンフルント)、培地を吸引除去し、新たに培地を10 mL、被験物質のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を5 μ L添加後、37℃にて24時間培養した。培地中のDMSO濃度は0.05%、被験物質の濃度は20 μ M、陽性対照物質 β -ナフトフラボン及び3-メチルコランソレンの濃度はそ

れぞれ $20\ \mu\text{M}$ 及び $0.1\ \mu\text{M}$ で行った。培養 24 時間後に培地を吸引除去し、 37°C に暖めたリン酸緩衝液 $5\ \text{mL}$ にて 2 回洗浄した。その後、水冷した $0.5\ \text{M}$ リン酸緩衝液 ($\text{pH } 7.4$) - $0.5\ \text{mM}$ EDTA 混液 ($20:10$) の 3 倍希釈液を $4\sim 5\ \text{mL}$ 添加し、セルスクレイパーを用いて細胞を剥離後、氷冷下ガラスホモジナイザーにて均一化し、以下の試料とした。

【0336】

(b) 代謝活性試験

細胞ホモジネート ($890\ \mu\text{L}$) に $78\ \mu\text{M}$ 7-エトキシレゾルフィンの DMSO 溶液 $10\ \mu\text{L}$ を添加し、NADPH-generating system ($60\ \text{mM}$ MgCl_2 、 $6.7\ \text{mg/mL}$ $\beta\text{-NADP}^+$ 、 $27.2\ \text{mg/mL}$ G-6-P 、 $10\ \mu\text{L}$ $\text{G-6-P dehydrogenase}$ 混液) $100\ \mu\text{L}$ を加え、直ちに 37°C で反応を開始した。

37°C にて 10 又は 20 分間インキュベーション後、 17% 炭酸カリウム水溶液を $100\ \mu\text{L}$ 添加し反応を停止した。

【0337】

(c) 測定

反応停止後、遠心分離 ($3000\ \text{rpm}$ 、2.0 分間) し、上清中のレゾルフィン、を蛍光光度計 (励起: $550\ \text{nm}$ 、蛍光: $586\ \text{nm}$) にて測定した。検量線は、レゾルフィン溶液を用い上記反応方法に準じて作成した。

試料の蛋白濃度は細胞ホモジネート $100\ \mu\text{L}$ に 5 倍希釈した蛋白測定溶液 (Bio-Rad) $2.5\ \text{mL}$ を添加し、室温で 30 分静置の後、分光光度計 (波長: $595\ \text{nm}$) にて測定した。蛋白濃度の検量線はヒトアルブミン (Sigma 社製) を用いて作成した。

生成したレゾルフィン濃度を代謝反応時間及び試料中蛋白濃度で除して、代謝速度を算出した。陽性対照物質であるオメプラゾール暴露下でのレゾルフィン生成速度を 100% として被験物質暴露下での生成速度を表し、CYP1A 誘導活性の指標とした。結果を表 13 に示す。

【0338】

【表 1 3】

表13

被験化合物	CYP1A2誘導能 (%)
実施例33の化合物	9.1
実施例47の化合物	9.7
実施例51の化合物	3.7
実施例53の化合物	5.7
実施例54の化合物	8.9
実施例55の化合物	6.6
実施例60の化合物	4.45
実施例61の化合物	5.2
実施例65の化合物	8.7
実施例70の化合物	9
実施例71の化合物	7.9
実施例73の化合物	6.24
実施例78の化合物	8.3
オメプラゾール	100
エソメプラゾール	91.3
ランソプラゾール	47.1
パントプラゾール	14.5
ラベプラゾール	344.2

【0339】

表10～13から明らかなように、本発明化合物は優れたプロトンポンプ阻害作用及び胃酸分泌抑制作用を有する。またCYP2C19活性の指標値が40%以上と高いことから、本発明化合物のCYP2C19による代謝の寄与が少なく、治療効果の個体差が少ない。また、CYP1A2誘導活性が約10%以下であり、極めて低いことから安全性が高いことがわかる。これに対し、既存のプロトンポンプ阻害剤はCYP2C19活性の指標値が40%未満と極めて低く、CYP2C19による代謝の寄与が大きく、治療効果の個体差を生じることがわかる。また、ほとんどの既存のプロトンポンプ阻害剤はCYP1A2誘導活性が極めて高かった。

【0340】

【発明の効果】

本発明化合物は、CYP2C19活性の個体差に基づく治療効果の個体差が少ないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1Aファミリー誘導による相互作用及び癌の誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療剤として、またヘリコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤として有用である。

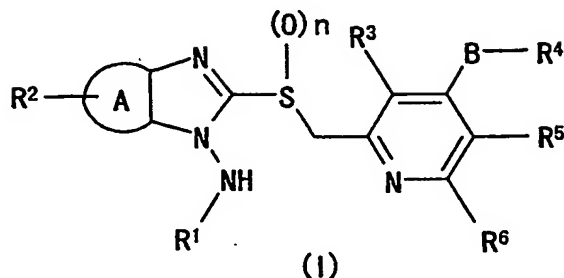
【書類名】

要約書

【要約】

【解決手段】 下記式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 は置換基を有していてもよい低級アルキル基等を、 R^3 、 R^5 、 R^6 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水素原子等を、 R^4 は置換基を有していてもよい低級アルキル基等を、Aはベンゼン環等を、Bは酸素原子等を示し、 n は0～2の整数を示す。)で表される1-N-アミロベンズイミダゾール誘導体又はその塩、及びこれを含有する医薬を提供する。

【効果】 本発明化合物 (I) は、CYP2C19活性の個体差に基づく治療効果の個体差が少ないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1Aファミリー誘導による相互作用及び癌の誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療剤として有用である。

特 2002-096143

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-096143
受付番号	50200459000
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年 4月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 3月29日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000108339]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

 [変更理由] 新規登録

 住 所 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

 氏 名 ゼリア新薬工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.